

Ruiz Amores, Gerardo<sup>1</sup>  
 Córdoba Andrade, Francisco Javier<sup>1</sup>  
 Agustino Martínez, Antonio<sup>1</sup>

## COVID-19 y su diagnóstico

## COVID-19 and its diagnosis

Fecha de aceptación: abril 2022

### Resumen

El covid-19 surgió como una enfermedad emergente a finales de 2019 y rápidamente se convirtió en pandemia. Esta enfermedad es causada por el nuevo coronavirus SARS-cov-2 que afecta principalmente al sistema respiratorio. La hipótesis más apoyada sobre el origen de este nuevo coronavirus es que es producto de mutaciones de un coronavirus de murciélagos, con los que inicialmente compartía más de 96% de identidad genómica. Las medidas individuales y sociales para prevenir contagios, junto con las pruebas diagnósticas estándares y la vacunación, son la mejor estrategia para contener la propagación de esta pandemia que ya va para tres años. El objetivo de este ensayo es difundir lo que conocemos del covid-19 y su agente infeccioso, el SARS-cov-2, los esfuerzos que ha realizado el mundo para contener la pandemia y algunas lecciones que debemos considerar.

**Palabras clave:** *covid-19, sars-cov-2, pandemic, diagnóstico, vacunas.*

### Abstract

COVID-19 was an emerging disease at the end of 2019 caused by the new coronavirus SARS-cov-2 that quickly became a world pandemic event. The origin of SARS-cov-2 is the proposed product of mutations of bat coronavirus due it shares more than 96% genomic identity. This essay aims to disseminate the fundamentals of the virus and its biology. Also, we review the diagnostic technologies and those from available vaccines. We end with some lessons for humanity to consider in the future.

**Keywords:** *covid-19, sars-cov-2, pandemic, diagnosis, vaccines.*

## Origen y evolución del agente infeccioso SARS-COV-2

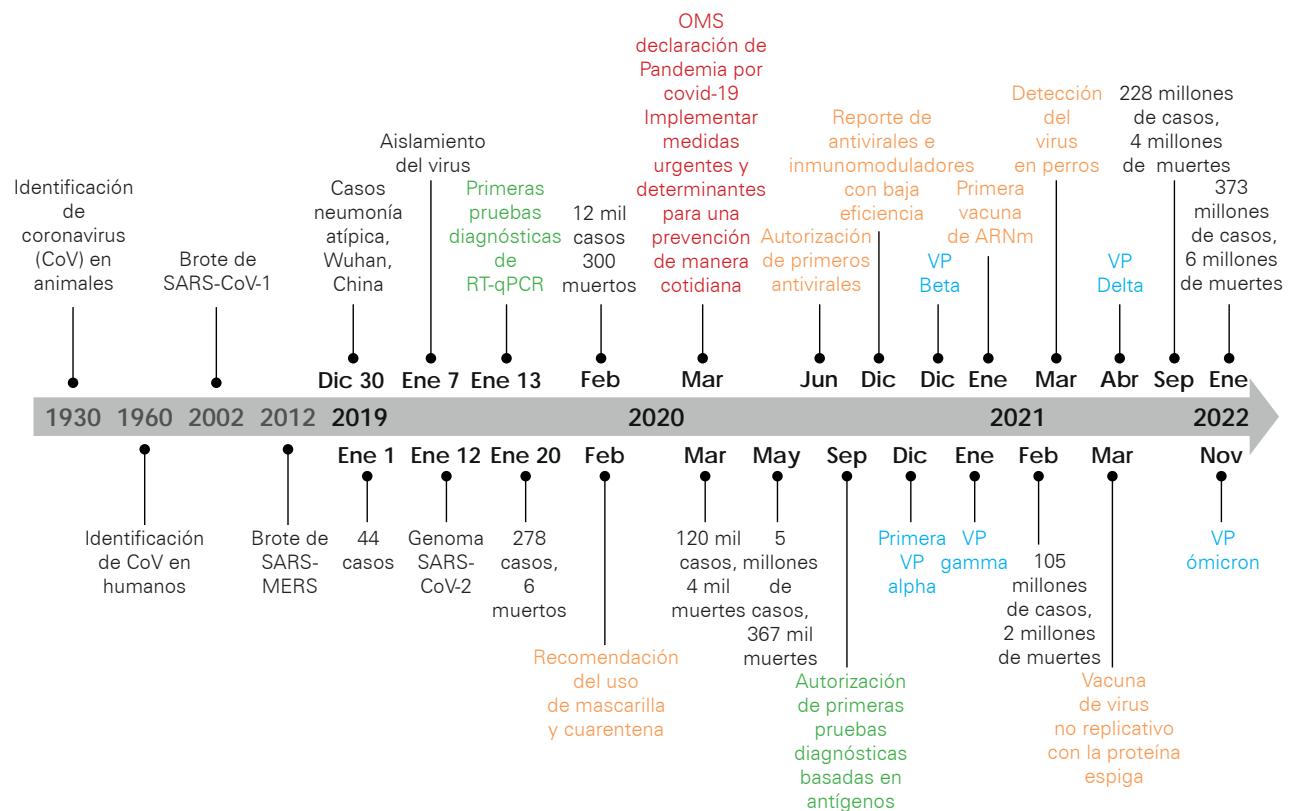
Entre el 30 de diciembre de 2019 y el 1 de enero de 2020 en Wuhan, China, se reportaron 44 casos de personas con neumonía atípica, y se sospechó que era causada por un agente infeccioso desconocido. Por ello, el 7 de enero de 2020 científicos locales aislaron el virus de las personas enfermas y dieron a conocer su secuencia genética el 12 de enero del mismo año. Con esta información se diseñaron iniciadores para las primeras pruebas de diagnóstico basado en ADN. Para el 20 de enero de 2020 ya se habían reportado 278 casos en dicha ciudad y cuatro en los países cercanos de Tailandia, Japón y Corea. De los 278 casos en China, 51 presentaban un cuadro severo de la enfermedad, 12 estaban en condición crítica y seis habían muerto. A poco

menos de un mes, el 14 de febrero, existían 50 mil casos confirmados por diagnóstico molecular y 1 381 defunciones distribuidos en casi todo el mundo, con excepción de África, Centro y Sudamérica. En respuesta, el 27 de febrero la Organización Mundial de la Salud (oms) recomendó el uso de equipo de protección como cubrebocas y mascarillas, y el 29 del mismo mes sugirió la imposición de cuarentena. El 11 de marzo de 2020 la oms declaró la pandemia por covid-19 e instó a los gobiernos del mundo a que tomaran medidas urgentes y firmes para controlar la infección, como pruebas de detección, auxilio respiratorio, aislamiento, rastrear potenciales infectados y movilizar personal médico para brindar una mejor respuesta. Aun con estas medidas, tan sólo un año después, para febrero de 2021, ya se estimaban 105 millones de infectados y más de 2 millones de muertes en todo el mundo<sup>1-3</sup> (figura 1).

<sup>1</sup> Laboratorio de Ingeniería Biológica, Departamento de Ingeniería Genética, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, Unidad Irapuato, Guanajuato, México  
 Correspondencia: Antonio Agustino Martínez

Cinvestav-Irapuato, Km. 9.6 Libramiento Norte Carretera Irapuato-León, C.P. 36824, Irapuato, Guanajuato, México  
 Teléfono: 462 623 9673  
 Dirección electrónica: agustino.martinez@cinvestav.mx

Figura 1.



Cronología del SARS-CoV-2. En una línea de tiempo se muestra el antecedente de estos virus, el origen y evolución de la enfermedad, así como las principales acciones tomadas. En negro, el incremento de los casos reportados. En verde, las herramientas de diagnóstico desarrolladas. En rojo el momento de establecimiento de la pandemia. En naranja las medidas preventivas y tratamientos. En azul las principales variantes de preocupación (vp) que han ido surgiendo.

Con base en la estructura y genoma del virus, se identificó que el agente causal era un coronavirus, más específicamente, un miembro de la subfamilia de beta coronavirus. Estos virus causan infecciones respiratorias e intestinales en animales, y algunos infectan humanos causando el resfriado común. En los últimos 25 años se han registrado dos brotes del síndrome agudo respiratorio severo (SARS) causados por los coronavirus (cov) de esta subfamilia. El primer caso se nombró SARS-CoV-1, entre 2002 y 2003, con un estimado de 8 mil casos en países asiáticos. El segundo caso, en 2012, se llamó MERS-CoV con ~2 mil casos y 730 defunciones en países del Medio Oriente. La infección causa edema pulmonar, daño vascular y, en casos severos, fallo multiorgánico y la muerte. Debido a la importancia de estos virus para la salud pública, se les asigna una clasificación y se lleva su vigilancia de manera conjunta por el Comité Internacional de Taxonomía de Virus (crtv) y la oms. A la fecha existen más de 2 500 secuencias genéticas virales únicas de la familia Coronaviridae, las cuales sirven para comparar las nuevas variantes que van surgiendo.

De esta manera, se concluyó que el nuevo coronavirus, nombrado SARS-CoV-2, es idéntico en 79 y 50% con los genomas de los virus SARS-CoV-1 y MERS-CoV, respectivamente. Además, la primera variante del virus de SARS-CoV-2 era idéntica en 96% al batcov, un coronavirus de murciélagos (*Rhinolophus affinis*), lo que sugiere su origen de este animal y que muy posiblemente pasó por otro animal intermediario antes de infectar al humano. Una vez establecido en el humano han surgido nuevas variantes, se sugiere que los individuos con baja respuesta inmunitaria son los huéspedes ideales que permiten la coexistencia de muchas variaciones genéticas, y que algunas de éstas resultan con ventajas evolutivas para prevalecer en la población infectada, a éstas se les llaman variantes de preocupación (vp). El SARS-CoV-2 tiene una frecuencia de mutación genética más elevada que los coronavirus causantes de los brotes anteriores. Algunos de estos cambios se traducen en variaciones de aminoácidos en las proteínas del virus, lo que da lugar a la aparición de variantes con mayor capacidad de transmisión e infección. La oms ha asignado letras griegas para simplificar la identificación de variantes de preocupación del SARS-CoV-2 (cuadro 1).<sup>1,4-6</sup>

**Cuadro 1.**  
**Proteínas codificadas por el genoma de ssARN de SARS-CoV-2 y breve descripción funcional**

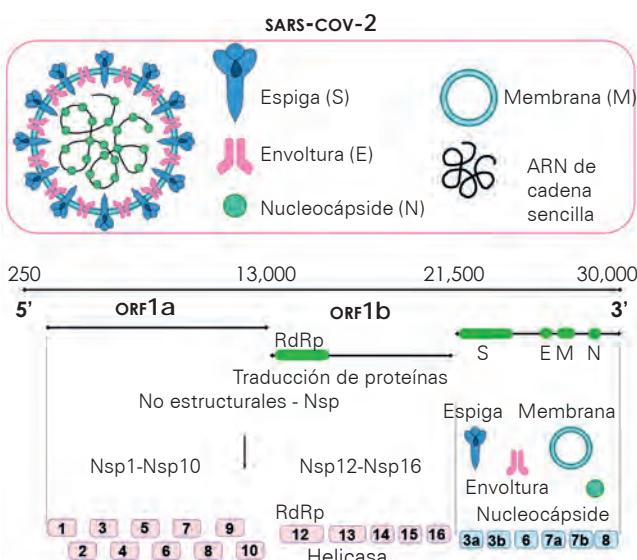
Proteína	Función asociada
Nsp1	Degrada el ARNm del hospedero
Nsp2	Disminuye la vía de señalización de supervivencia celular
Nsp3	Junto con Nsp4 bloquean la respuesta inmune activando la poliproteína replicasa viral
Nsp4	Junto con Nsp3 participa en la formación de vesículas de doble membrana en donde ocurre la replicación viral
Nsp5	Es una proteína tipo 3C que degrada moléculas de la respuesta inmune, bloqueando esta respuesta
Nsp6	Restringe la formación del autofagosoma, con lo que se limita la eliminación de agentes infecciosos, también participa en la formación de vesículas de doble membrana
Nsp7	Genera la señal de inicio de replicación viral al formar un complejo con Nsp8 y Nsp12
Nsp8	Forma complejos con Nsp7 y Nsp12
Nsp9	Contribuye a la replicación viral estabilizando la cadena de ARN
Nsp10	Forma un complejo con Nsp14 y Nsp16 para proteger el ARN durante el proceso de replicación
Nsp12	Es una ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp-replicasa)
Nsp13	Propiedad enzimática para desdoblar el ARN, ARN helicasa
Nsp14	Forma un complejo con Nsp10 y Nsp16
Nsp15	Es una endoribonucleasa que inhibe la respuesta inmune innata intracelular activada por dsARN
Nsp16	Regula negativamente la inmunidad innata
Proteína s	Actúa como homodímero para formar la estructura llamada espiga, una parte de esta proteína expuesta en la superficie del virus (dominio RBD) hace contacto con la proteína ACE2 de células del huésped para infectarlo
Proteína 3a	Actúa como homotetrámeros para formar canales de potasio en la célula huésped para permitir la introducción del virus, también regula la expresión de proteínas de coagulación sanguínea e induce muerte celular programada (apoptosis)
Proteína 3b	Activa la división celular y cinasas. También participa en la inducción de apoptosis
Proteína E	Facilita el ensamblaje y la liberación de los virus
Proteína M	Interviene en el ensamblaje del virus, interactuando con las proteínas N y E
Proteína 6	Es un factor de virulencia que contribuye a inhibir la respuesta inmune del huésped
Proteína 7a	Participa en el ensamblaje del virus
Proteína 7b	Es una proteína integral de membrana
Proteína 8	Modula la replicación viral y en la activación de la apoptosis
Proteína N	Es una nucleoproteína que empaqueta el genoma viral, interactúa junto con la proteína M en la transcripción de ARN y en la replicación viral

La información se obtuvo y se sintetizó de W.T. Harvey, A.M. Carabelli, B. Jackson et al.<sup>6</sup> Algunas funciones se describen basados en virus de la misma familia. Las secuencias nucleotídicas y proteicas se encuentran en [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/NC\\_045512.2?report=genbank&to=29903](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/NC_045512.2?report=genbank&to=29903).

## Biología del SARS-CoV-2

Los virus son entidades simples, tan sólo constan de ADN o ARN y proteínas. Por lo que, para reproducirse, necesariamente requieren de la maquinaria celular de un huésped. El SARS-CoV-2 tiene un genoma de ARN dentro de una cápside de proteínas en forma de esfera (figura 2). La secuencia de ARN es de cadena sencilla en sentido positiva (ssARN) y consta aproximadamente de 30 mil nucleótidos (~100 mil veces más pequeño que el genoma humano), y diversas mutaciones reportadas a lo largo de la secuencia han originado más de 4 mil variantes genéticas. Este pequeño ARN genómico del virus codifica para diversas proteínas (figura 1, cuadro 1), cuatro de éstas se clasifican como estructurales y están relacionadas con la infección del virus: nucleocápside (N), proteína transmembranal (M), proteína de envoltura (E) y de espiga (S). También codifica para 16 proteínas no estructurales (Nsp1-16) y su propia ARN polimerasa para hacer más copias de su ARN genómico (RdRp) (figura 2).<sup>7,8</sup>

Figura 2.



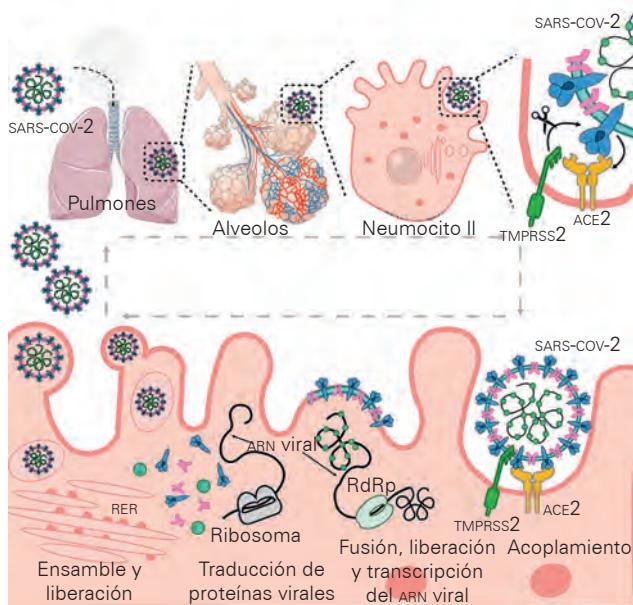
El coronavirus SARS-CoV-2: en el recuadro superior se muestra una representación de la estructura del virus de SARS-CoV-2 y sus principales componentes. El genoma de ARN de cadena sencilla del virus está representado por una línea continua con las tres regiones distintivas de codificación, ORF1a y ORF1b que codifican para las proteínas no estructurales (Nsp1-16), incluidas la polimerasa viral (RdRp-Nsp12) y una helicasa (Nsp11) necesarias para la replicación viral. La tercera región (21 563-29 674) codifica para proteínas estructurales (verde) y otras proteínas descritas en la tabla 1. Las mutaciones con mayor relevancia en las nuevas variantes recaen en dominios de las proteínas espiga (entrada al hospedero), Nsp1 (virulencia), Nsp8 (transmisibilidad). Generalmente, durante el proceso de replicación del virus es cuando ocurren las mutaciones. Figura creada con licencia académica de Biorender.com.

Los virus requieren de mecanismos de entrada a las células blanco, luego proceden a la replicación de su material genético, a la síntesis de sus proteínas y al empaquetamiento de su material genético en nuevas cápsides para ser liberados y estar en condiciones de realizar nuevas infecciones. En el caso del sars-cov-2, éste se propaga principalmente mediante las

microgotas o el aerosol emitido por una persona infectada al hablar, toser o estornudar y se introduce al sistema respiratorio de una persona sana al aspirar el aerosol o por contacto con superficies contaminadas con el virus. El proceso de infección (figura 3) inicia con la actividad de la proteína viral S (espiga), ubicada en la superficie de la cápside del virus. La región expuesta de la proteína S se asocia específicamente con una parte de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). Esta enzima es particularmente abundante en las células ciliadas nasales, también está presente en el resto del sistema respiratorio, incluyendo los pulmones, y en el intestino delgado, los testículos, los riñones, el músculo cardíaco y la tiroides. De esta manera, la ACE2 se constituye en el receptor del humano para el virus. La función normal de la ACE2 es terminar de procesar péptidos antiinflamatorios y el sitio de contacto con el virus es diferente al sitio catalítico de la enzima, aunque se ha observado una baja de la actividad de la enzima en personas infectadas. Una vez que ha ocurrido el contacto entre la proteína S del virus y la proteína ACE2, los eventos pueden proceder de dos maneras. Aparentemente, lo más común es que unas proteasas transmembranales del tipo II (TMPRSS2) que normalmente se encuentran contiguas al receptor ACE2 en la superficie de las células humanas, se encargan de digerir parcialmente la proteína espiga de la superficie del virus. Este corte induce un cambio conformacional en la proteína S permitiendo la fusión de la membrana del virus con la membrana celular del hospedero. Cuando esta fusión ocurre, el material genético del virus es introducido a la célula del huésped (figura 3). La otra manera es que, si no hay procesamiento por la TMPRSS2, las partículas virales pueden ser englobadas por endolisomas y ser introducidas completas en la célula. El endolisoma en el interior de la célula aumenta su acidez (disminuye pH) y entonces la enzima catepsina L degrada a la proteína S y la membrana del virus se fusiona a la membrana del endolisoma liberando el contenido viral a la célula. Dentro de las células humanas el único objetivo de los virus es hacer más copias de sí mismos. Para ello usan la maquinaria celular a su disposición, los ribosomas toman el ARN del virus, como cualquier otro ARN de la célula, e inicia la traducción de las proteínas virales. Esta lectura del ARN viral por los ribosomas del huésped produce las proteínas virales dentro de la célula hospedera. Al mismo tiempo, otros procesos celulares ocurren dentro de la célula huésped que conducen a producir más virus. Uno de ellos es que la ARN polimerasa (RdRp), de origen viral y producida por la maquinaria del hospedero, genera más copias del ARN viral, el cual es nuevamente reconocido por los ribosomas para hacer más proteínas virales y más copias de ARN, y así sucesivamente. Previo al ensamblaje de nuevos virus, las proteínas virales Nsp3 y Nsp4 se encargan de formar vesículas de doble membrana usando materiales de la célula huésped. Estas vesículas se transportan, por un mecanismo aún desconocido, al espacio intermedio del retículo endoplásmico rugoso donde ocurre ensamblaje de nuevos virus. Los nuevos virus sólo incluyen cinco elementos: el ssARN genómico y las cuatro proteínas estructurales E, M, S y N. La proteína nuclear N se une al ssARN para estabilizarlo, y este complejo es envuelto por las proteínas E, M y S que forman parte de la membrana viral. En la parte final del ensamblaje interviene de manera importante otra proteína de origen humano, la

furina, cuya función es cortar una parte de la proteína S para dejarla lista para poder interactuar con ACE2 en una nueva infección. Los virus recién ensamblados son liberados de la célula huésped mediante la fusión de las vesículas con la membrana celular en un proceso llamado exocitosis (figura 3). Cuando la carga viral es considerable, múltiples procesos de exocitosis ocurren simultáneamente, destruyendo a la célula huésped. El resultado es que, en primer término, la capacidad respiratoria del huésped se ve severamente disminuida, por lo que no se puede brindar oxigenación al resto del cuerpo. Posiblemente, debido a que la ACE2 se encuentra en otros órganos y por el involucramiento de la catepsina y la furina, es que la gravedad se acentúa cuando están presentes comorbilidades como hipertensión, diabetes, sobre peso, tabaquismo y la edad, conduciendo a fallas respiratorias, sistémicas y, finalmente, a la muerte en casos graves.<sup>4-9</sup>

Figura 3.



Invasión y replicación de sars-cov-2 en un neumocito tipo ii: en la parte superior de la figura se muestra la localización de los neumocitos en los pulmones y el esquema molecular de cómo la proteína S se ancla a ACE2 y es cortada por TMPRSS2. En la parte inferior de la figura se muestra el proceso de anclaje, fusión, transcripción, traducción, ensamblaje y liberación de las partículas de SARS-CoV-2. Figura creada con licencia académica de Biorender.com.

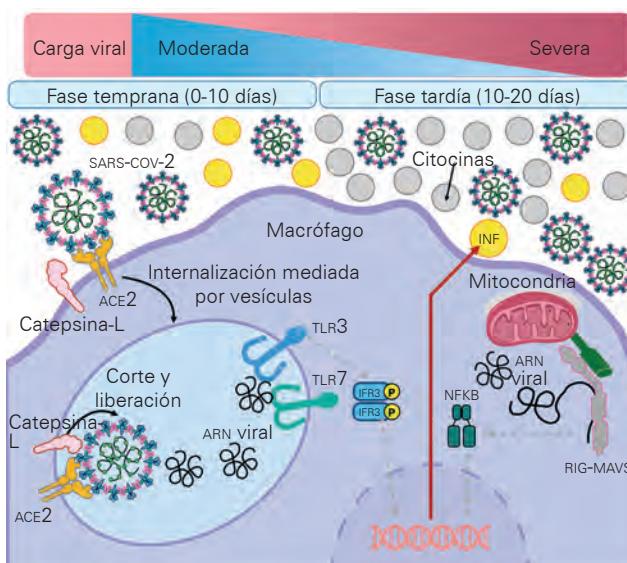
## Infección y sintomatología del COVID-19

La infección por SARS-CoV-2 en el humano se facilita al evadir o disminuir la respuesta inmune mediante diferentes mecanismos. Debido a que las vías respiratorias son el principal acceso al hospedero, el virus viaja a los pulmones donde se encuentra con células especializadas para la respiración y la respuesta inmune. En los alveolos pulmonares se ha observado que el virus preferentemente lleva a cabo su replicación en las células de neumocitos tipo ii.<sup>10-12</sup> Los macrófagos

alveolares normalmente son una de las primeras células encargadas de eliminar cualquier microorganismo o virus que ingresa al organismo, así como de producir moléculas que inducen señales de alarma para la activación de otras células del cuerpo que ayuden en la eliminación.

Todas las células del sistema inmune tienen receptores llamados TLR (receptores tipo Toll) que internalizan y destruyen microorganismos mediante el reconocimiento de patrones moleculares específicos. Sin embargo, el SARS-CoV-2 evade una primera respuesta al establecer una comunicación temprana con la célula huésped mediante el contacto con la ACE2 y el procesamiento por TMPRSS2, al fusionarse con las membranas y depositar su material genético para proceder con la infección (figura 3).<sup>8-10</sup> El otro mecanismo de entrada, dentro del endolisosoma, también ayuda a la evasión inmune de un modo similar al del SARS-CoV-1 (figura 4).<sup>13,14</sup>

Figura 4.



Eventos de respuesta celular ante SARS-CoV-2. Cuando el SARS-CoV-2 infecta a las células del humano la respuesta inmune se representa por una célula de macrófago. En la parte superior se indica el tiempo para la detección del virus en una infección moderada o severa.<sup>11</sup> Se representa la fase temprana de la infección con altos niveles de interferones y pocas citocinas y quimiocinas. En caso de una mala respuesta inmune temprana, a partir del día 10 procede el aumento en la carga viral y la infección a otras células que se acompaña por un aumento de citocinas y una menor proporción de interferones que, en casos severos, culmina en la muerte. Los RIG-MAVS son receptores citosólicos que facilitan la detección del ARN viral y activan NFKB, el factor de transcripción que activa la respuesta inmune mediante la inflamación y la proliferación celular. Figura creada con licencia académica de BioRender.com.

Otros mecanismos moleculares que ayudan al virus se dan por la actividad de las proteínas que éste codifica en su genoma (cuadro 1). La proteína Nsp16 suprime el splicing de los arnms con el que las células normalmente cortan arn mensajeros y los adecuan para la correcta traducción de proteínas indispensables para el buen funcionamiento celular. De esta manera, al suprimir el splicing también previene que el arn de su genoma sea digerido por este sistema. Por su parte, la proteína Nsp1 se une y bloquea la actividad de

los ribosomas disminuyendo la traducción de las proteínas de la célula huésped. Las proteínas Nsp9 y Nsp6 bloquean el tráfico intracelular a la membrana celular suprimiendo la importación de moléculas efectoras de la respuesta inmune (citocinas proinflamatorias) en la célula huésped. La Nsp13 interactúa con los complejos de ubiquitininas, inhibiendo la degradación de proteínas. En conjunto, todos estos mecanismos contribuyen a establecer un perfil inmunológico disminuido en personas infectadas con covid-19, en particular, en un declive de interferones tipo I y en un aumento de citocinas y quimiocinas (figura 4).<sup>10-14</sup>

Los interferones son moléculas que activan la expresión de varios genes en las células del organismo que, en conjunto, contribuyen a detener la replicación viral mediante la activación de mecanismos de la respuesta inmune. En tanto que las citocinas y las quimiocinas son moléculas de señalización para reclutar más células inmunes y aumentar la producción de moléculas de alarma y defensa. Por todo esto, el tiempo y la concentración en las cuales se produce el interferón tipo I y las quimiocinas son clave para generar una respuesta inmune apropiada. Se ha observado que esta respuesta depende de la carga viral adquirida durante el primer contacto, así como de la fortaleza de cada individuo. Es por ello que el tiempo entre la infección y la aparición de síntomas varía entre cada persona, el cual se conoce como "días presintomáticos" (cinco a seis días promedio, con variaciones de uno a 14 días). Cuando los síntomas aparecen, éstos se caracterizan por fatiga, dolor muscular, diarrea, dolor de garganta, pérdida del olfato o el gusto, dolor de cabeza y/o dolor abdominal. La infección se puede dividir en dos fases: la temprana (inicio de síntomas hasta los 10 días) y la tardía (10 a 20 días). De la misma forma, la severidad de la enfermedad se puede clasificar en moderada o severa, dependiendo de si se consigue eliminar al virus según la respuesta del individuo y la carga viral. La carga viral presente en el individuo también tiene una relación directa con la efectividad de las pruebas para la detección del virus (figura 4). Generalmente, un poco antes de la aparición de síntomas, cuando el virus ha infectado a las células y ha iniciado su proceso de replicación, se produce una respuesta inmune local que resulta clave en el desenlace. Los macrófagos pueden capturar al virus y procesar su ARN viral para reconocer patrones virales mediante los receptores TLR3 y 7, esto lleva a la producción del interferón I que desencadena la respuesta inmune para eliminar el virus, pero además comienza la producción de citocinas y quimiocinas. En una respuesta del cuerpo adecuada, al final de esta fase temprana las respuestas del sistema inmunitario innato, celular, humoral y adaptativo acuden al lugar de la infección y pueden eliminar los virus. Sin embargo, los procesos de inducción y señalización temprana por los interferones los pueden inhibir las proteínas virales Nsp4 y 6, respectivamente. Esto lleva al escenario de que haya poca actividad de los interferones en relación con la carga viral y se genere una respuesta exacerbada de quimiocinas y citocinas, lo que se conoce como "tormenta de citocinas" (figura 4). Las citocinas alertan al cuerpo de que existe una infección, pero los niveles bajos de interferones en las células imposibilitan concertar una respuesta inmune lo suficientemente sostenida para eliminar al virus. Este desenlace inmunológico

ocurre generalmente en la segunda semana de la infección. Cuando hay una respuesta adecuada del individuo, la carga viral irá disminuyendo o bien sucede una respuesta inmune e inflamatoria localizada en los pulmones agravada con una replicación viral generalizada. De manera que, en la fase tardía con un cuadro severo, al no haber buena respuesta inmune, la muerte de las células lleva al síndrome agudo respiratorio severo, edema pulmonar, daño vascular y falla de órganos, lo que resulta en la muerte de la persona.<sup>8-10</sup> Las estadísticas mundiales indican que, en promedio, 80% de los individuos infectados son asintomáticos o desarrollan síntomas leves, 14% tiene síntomas severos, 5% pasa a nivel crítico y 2% de los casos son fatales. Con respecto a México, según el portal del Conacyt, en febrero de 2022 había cerca de 6 millones de casos confirmados, con 330 mil defunciones. Hay una prevalencia ligeramente mayor en mujeres (51.54%) respecto de hombres (48.46) y las comorbilidades más presentes son: hipertensión (13.23%), sobrepeso (11.02%), diabetes (10.02%) y tabaquismo (6.11%).

### Tecnologías de diagnóstico molecular

Las pruebas para detectar covid-19 son certificadas, aprobadas y reguladas por entidades gubernamentales y organizaciones internacionales para asegurar la calidad, eficiencia y sensibilidad de éstas.<sup>15-18</sup> Actualmente las pruebas de diagnóstico para covid-19 se basan en la detección de anticuerpos, citocinas o quimiocinas generadas por el ser humano en respuesta a una infección por SARS-CoV-2. También hay pruebas para detectar antígenos y ácidos nucleicos de SARS-CoV-2, esto es, cualquier estructura única del SARS-CoV-2, por ejemplo, nucleocápside o ARN del virus. Las pruebas basadas en el primer grupo se clasifican como serológicas puesto que se derivan de una muestra de sangre del paciente, en tanto que a las segundas se les denomina moleculares. Ambos tipos se pueden desarrollar como pruebas rápidas en tiras reactivas o por metodologías específicas de laboratorio, éstas últimas son más precisas y confiables.<sup>1,7,15-18</sup>

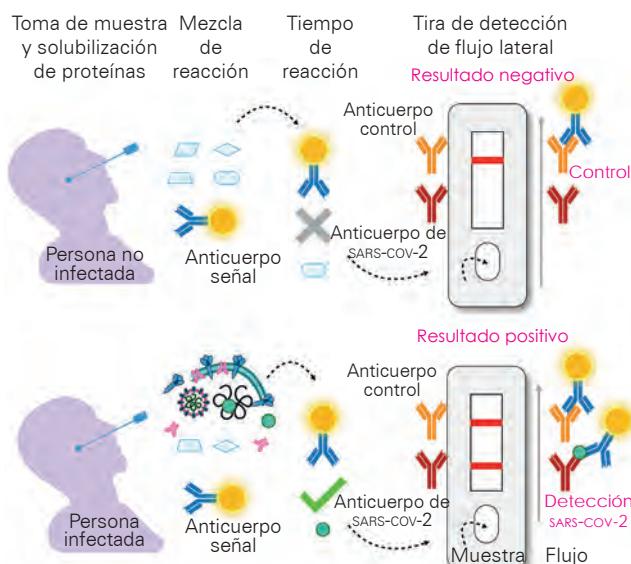
Más que con fines de diagnóstico, la OMS recomienda las pruebas serológicas con la finalidad de determinar la evolución de la respuesta inmune del paciente ante la infección, y son útiles en estudios epidemiológicos. Y esto es porque naturalmente la producción de anticuerpos puede variar entre tres a cuatro semanas o de plano no producirse. Entonces surgen interrogantes como en cuánto tiempo una persona debe hacerse una prueba basada en anticuerpos. Las tiras reactivas toman entre cinco a veinte minutos, con una efectividad de 50% a partir del séptimo día de infección y cercano al 100% al día 14, que corresponden con las fases temprana y tardía de la enfermedad, respectivamente.<sup>1,16,19,20</sup>

Por otro lado, las tecnologías de diagnóstico dirigidas a reconocer moléculas del virus se dividen en aquéllas para la detección de regiones del virus como antígenos (figura 5) y la rt-qPCR (figura 6) para detectar el ARN viral. Además, para la detección de ácidos nucleicos la OMS ha aceptado una tecnología llamada transcripción inversa con amplificación isotermal mediada por loop (RT-LAMP). La ventaja de la detección basada en ácidos nucleicos es que dichas pruebas son altamente específicas y sensibles, por lo que se consideran el estándar de oro para el diagnóstico de covid-19.<sup>1,7,16,19</sup>

## Tecnología basada en antígenos

Un antígeno es un fragmento proteico único del virus, capaz de generar una respuesta inmune y que, por lo tanto, está presente en personas que portan el virus. La detección es específica para SARS-CoV-2 y no para otros coronavirus. Resulta efectiva en 80 a 97% durante la primera semana del contagio y disminuye posteriormente conforme la carga viral baja. Su sensibilidad (cantidad del virus que detecta) comparada con las de RT-QPCR es ~50%.<sup>20,21</sup> Así, estas pruebas están dirigidas a identificar fragmentos de proteínas virales usando anticuerpos sintéticos capaces de reconocer segmentos específicos de péptidos del virus. Estos anticuerpos se acoplan con partículas de oro para una mejor visualización en una prueba portátil (figura 5). Las pruebas portátiles son dirigidas para un solo antígeno, principalmente para la proteína n o s del SARS-CoV-2. El procedimiento consiste en tomar la muestra de la nariz (o saliva) usando un hisopo, el cual inmediatamente se enjuaga en una solución que permite solubilizar cualquier partícula viral, y luego un pequeño volumen del líquido se coloca en la tira reactiva. La solución recorre la tira por capilaridad y, de existir, acarrea al antígeno hasta el anticuerpo fijado en la tira para que al unirse produzcan una señal visible a simple vista (figura 5).<sup>20,22</sup>

Figura 5.



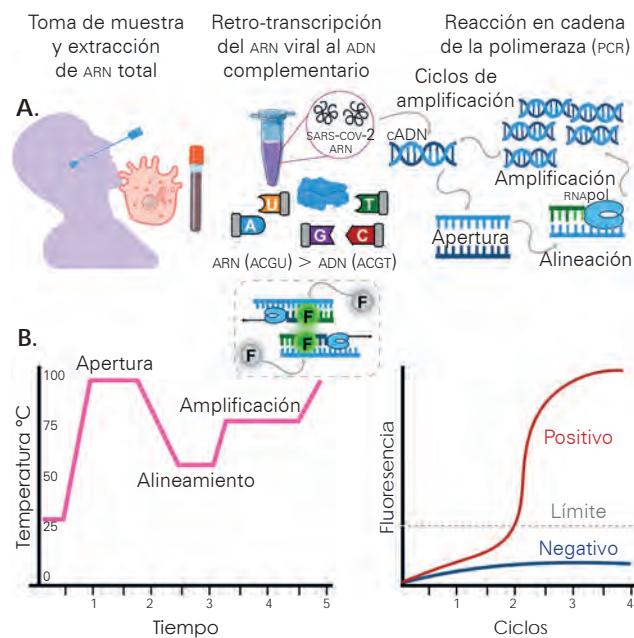
Prueba diagnóstica rápida para antígenos en tiras de flujo lateral: se muestra el posible resultado de una persona infectada de SARS-CoV-2 (prueba positiva) y una persona no infectada (prueba negativa). Figura creada con licencia académica de BioRender.com.

## Tecnologías de diagnóstico basadas en la amplificación de ácidos nucleicos

La RT-QPCR es la técnica por excelencia para el diagnóstico de COVID-19.<sup>7,22-26</sup> Esta técnica consiste en hacer múltiples copias de regiones genómicas específicas del virus, y se ejecuta en laboratorios especializados que deben contar con un termociclador que permita variar temperaturas entre 0-100°C en pocos segundos.<sup>27</sup> El procedimiento inicia con una muestra tomada con hisopo de la nariz de una persona sospechosa, aunque esta tecnología también permite de-

tectar virus a partir de muestras de saliva, tejido y sangre, e incluso de excrementos de humanos y drenajes. Luego, se extrae el arn total de la muestra y debido a su inestabilidad por ser de una sola hebra, la molécula de arn de cadena sencilla se retrotranscribe al adn complementario por medio de una enzima llamada retrotranscriptasa. Enseguida se emplea la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para que a partir de la cadena sencilla de adn se hagan millones de copias usando iniciadores específicos. Las secuencias de nucleótidos tienen un orden único entre cada organismo, por lo que es posible saber cuáles son las regiones de adn variables que permitan distinguir a un virus de otro, es en estas zonas variables donde se diseñan los iniciadores para la prueba de pcr (cuadro 2). Generalmente se amplifican regiones pequeñas correspondientes a 3 genes del virus, que codifican para las proteínas S, N, y la arn Polimerasa (RDRP) (Figura 6). Esta técnica permite una alta sensibilidad para identificar tan poco como 1 copia del virus por muestra, con una especificidad del 100%.<sup>24</sup> Sin embargo, a partir del primer contacto, en algunos individuos aún existe una ventana de hasta 5 días en los cuales es difícil la detección al haber poca carga viral. En tanto que en una persona que ya ha sufrido una infección, se requiere de al menos 90 días para que deseche el arn viral residual y se pueda detectar con certeza una nueva infección.<sup>7,16, 18,22-27</sup>

Figura 6.



Prueba diagnóstica basada en ácidos nucleicos: se muestra la amplificación de una secuencia de virus a partir de una persona infectada con SARS-CoV-2. En A, la toma de muestra, extracción de arn total y su retrotranscripción a adn complementario dependiente de la enzima retrotranscriptasa inversa (RT-POL). El adn complementario total se usa para buscar el fragmento del virus de interés mediante iniciadores específicos y amplificación exponencial por medio de PCR. En B se presentan los ciclos de la reacción dependiendo de las temperaturas. En el recuadro punteado sobre la etapa de extensión se indica el uso de sondas marcadas con fluorescencia para detectar en tiempo real la amplificación de cada una de las hebras por ciclo, permitiendo generar un gráfico como el de la derecha. Figura creada con licencia académica de BioRender.com.

**Cuadro 2.**  
**Principales variantes descritas de SARS-CoV-2**

Clasificación OMS	Variante dominante	Principales mutaciones detectadas	Transmisibilidad <sup>a</sup>	Eficiencia de vacuna <sup>a</sup>
Variantes de preocupación*	Alpha (B.1.1.7)	ΔH69-V70; N501Y; E484Q; P681H	50-70	AstraZeneca: 75-84% Novavax: 85.6-96% Johnson & Johnson: 70-72%
	Beta (B.1.351)	N501Y; K417N; E484K	20-113	Moderna: 96.4% Pfizer: 75% AstraZeneca: 10-81.5% Johnson & Johnson: 57-72% Novavax: 49-60%
	Gamma (B.1.1.28)	N501Y; K417T; E484K	161	AstraZeneca: 64.1-70.4% Johnson & Johnson: 68% Sinovac: 50.4% asintomáticos y 78% infección moderada a SARS-CoV-2
	Delta (B.1.617)	L452R; P681R; T478K	100-120	Pfizer: 75-88% AstraZeneca: 53-67%
	Ómicron (B.1.1.529)	ΔH69-V70; ins214EPE; S371L/S373P; N501Y; K417N; E484A; P681H		Eficiencia disminuida
Variantes de interés**	Lambda (C.37)	G214C; Δ247/253; F490S	nd	nd
	Mu (B.1.621)	del256/257; Y144S; R346K; E484K; T205I	nd	nd
Variantes bajo vigilancia***	AZ.5 (B.1.1.318)	G204R; I82T; D796H; D614G; P314L	nd	nd
	C.1.2	E484K; H655Y; T859N; L21I; I82T; G204R	nd	nd
	Kappa/ B.1.617.1	E484Q; L452R; P681R; R203M; D377Y	nd	nd
	Iota/ B.1.526	D253G; D614G; P314L	nd	nd
	Eta: B.1.525	P314F; E484K; D614G; F888L	nd	nd
	B.1.630	T478R; E484Q; H655Y; T205I; S412N	nd	nd

<sup>a</sup> valores en porcentaje con respecto a la secuencia original y eficiencia de la vacuna.<sup>28</sup>

\* Aumento de transmisibilidad y virulencia.

\*\* Presentan altas tasas de mutaciones y alta transmisibilidad.

\*\*\* Variantes que han mostrado mutaciones y potencial prevalencia. Existen otras variantes e incluso mutaciones para cada variante que no se incluyen en este cuadro, sólo se muestran las variantes principales para detección mediante RT-qPCR.<sup>1,16,18,24-26</sup>. Entre paréntesis se indica la clasificación PANGO [https://cov-lineages.org/lineage\\_list.html](https://cov-lineages.org/lineage_list.html).

Las letras en la columna de mutaciones corresponden a los aminoácidos mutados en la posición indicada, Δ representa eliminación del fragmento indicado, en tanto que ins, se refiere a una inserción. Nd: no determinado.

## Prevención y tratamiento de las personas infectadas

La mejor manera para evitar una infección inicia con conocer cómo se transmite el virus, tomar precauciones como evitar lugares concurridos, sobre todo en espacios cerrados, limpiar superficies de contacto, lavarse continuamente y usar cubrebocas. Estas medidas preventivas permiten romper con las cadenas de transmisión y contagio y, con ello, controlar la enfermedad. Se debe limitar el contacto con personas sospechosas de estar infectadas o de haber estado expuestas, ya que es posible la transmisión por personas asintomáticas. Una vez que se identifica a una persona infectada hay que ponerla en aislamiento y dar aviso a las personas con quienes tuvo contacto. También es deseable realizar pruebas diagnósticas de manera continua.<sup>15,29</sup>

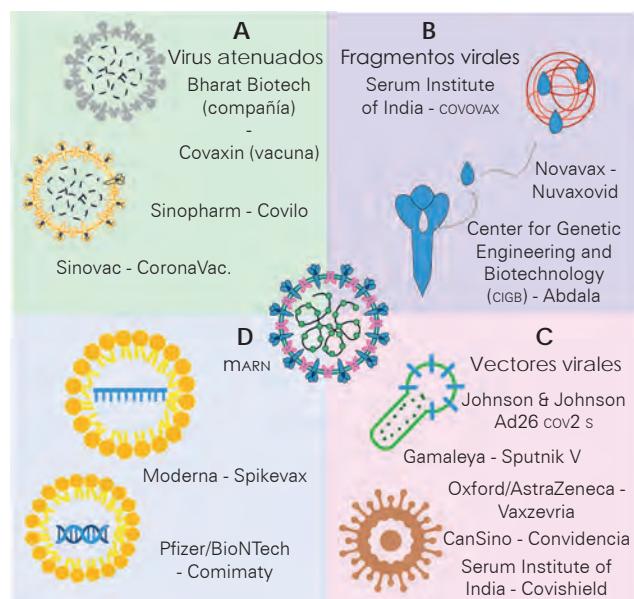
El tratamiento de las personas infectadas varía en función de la fase y complejidad de los síntomas, ya que existen tratamientos para personas no hospitalizadas y hospitalizadas, se puede consultar una descripción detallada en la guía de la oms ([www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/](http://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/)).<sup>15</sup> Además, se están desarrollando medicamentos que ayudan a combatir el virus. Éstos se clasifican como antivirales, anticuerpos, terapia celular, inmunomoduladores y suplementos. Finalmente, para casos graves también existe un protocolo de terapia antitrombótica. Así, las terapias descritas generalmente se usan para ayudar al paciente a controlar los efectos de la infección y procurar una mejoría. Aún no hay un medicamento dirigido exclusivamente contra el SARS-CoV-2.<sup>15,29</sup> Los esfuerzos para lograr medicamentos específicos se enfocan en desarrollar bloqueadores o inhibidores de la actividad de las proteínas ACE2, catepsina L y furina dado que están directamente involucrados en el procesamiento del virus para infectar y salir del cuerpo humano. Sin embargo, desarrollar bloqueadores moleculares específicos para el virus es complicado debido a que estas proteínas normalmente tienen funciones biológicas importantes para el correcto funcionamiento del cuerpo humano.

## Vacunas preventivas contra COVID-19

Las vacunas se usan para generar en el ser humano una respuesta inmune de memoria en contra del SARS-CoV-2, y la idea es que su administración resulte en tener lista una respuesta inmunológica efectiva del individuo antes de ser infectado. Para esto, a la persona se le provee con partes del virus, normalmente fragmentos de proteínas de la espiga del virus para que, sin que estas partes del virus representen un riesgo de salud, el sistema inmune del individuo aprenda a reconocer estas partículas del virus y genere una respuesta celular en caso de que llegue a estar en contacto con el virus completo. De esta forma, cuando el virus infecte, el cuerpo ya sabrá reconocerlo y destruirlo evitando su multiplicación y el desarrollo de la enfermedad. Actualmente existen 604 vacunas en ensayos clínicos, 180 candidatos, 10 aprobadas por la oms y 33 aprobadas por algún país, la lista completa se puede encontrar en la siguiente liga: <https://covid19.trackvaccines.org/>.<sup>30</sup> Las tecnologías detrás de estas vacunas se pueden clasificar en cuatro grandes grupos (figura 7). La primera se

basa en la tecnología más antigua de vacunas en donde los virus se producen en cultivos celulares en laboratorio, luego se purifican e inactivan con la exposición a altas temperaturas o a través de luz ultravioleta. Con esto se daña al virus evitando que se reproduzca en el humano, pero sus proteínas son capaces de generar una respuesta inmune (por ejemplo, Covaxin y Sinovac). La segunda tecnología de vacunas consiste en administrar sólo fragmentos de las proteínas virales de la superficie de la cápside (es decir, espiga) diseñadas y sintetizadas en el laboratorio. Estos fragmentos son embebidos en matrices poliméricas y nanopartículas para generar una mejor respuesta inmune (por ejemplo, Novavax y Covax). La tercera tecnología incluye administrar adn codificante en vectores de adn virales sin capacidad de replicación ni riesgo para el humano, para que el organismo transcriba y produzca los fragmentos de proteínas virales dentro del cuerpo (como en los casos de AstraZeneca y CanSino). La cuarta tecnología administra arnm dentro de liposomas para que al ser fusionados con la membrana celular vacíe el arnm y los ribosomas en la célula del humano y traduzcan el arnm en las fracciones proteicas antigenicas (por ejemplo, Pfizer y Moderna). Los ensayos clínicos de estas vacunas (fases 1-3) van comprobando su eficiencia para prevenir la infección, y van de 60 a 94% para las vacunas conocidas. En la figura 7 se muestran las vacunas de cada tecnología avaladas por la oms y disponibles en México. La evidencia indica que, sin duda, la vacunación previene contagios o cuando menos reduce el riesgo de contraer una enfermedad severa, por lo que es completamente recomendable completar las dosis y refuerzos necesarios.<sup>30-34</sup>

Figura 7.



Tecnologías de vacunas disponibles para SARS-CoV-2 y aquéllas aceptadas por la oms y en México. Las vacunas están basadas en: a) el virus completo atenuado, b) fragmento de proteínas virales, c) ARNm en liposomas para traducir fragmentos de proteínas virales, y d) fragmentos de adn codificante en vectores virales. Se muestran las vacunas correspondientes a cada tecnología aceptadas por la oms y México. Figura creada con licencia académica de BioRender.com.

## Lecciones aprendidas por la pandemia de COVID-19

Esta pandemia ha cambiado como nunca nuestro comportamiento social, al mismo tiempo que ha brindado lecciones importantes a la humanidad. Una de éstas es que nos ha mostrado que las enfermedades de origen animal son factibles de brincar a los humanos, por lo que deberíamos respetar los nichos y ambientes de las especies silvestres y, en general, buscar revertir las acciones causantes del cambio climático. También nos mostró la rápida movilidad de personas, con lo que las enfermedades emergentes pueden ser portadas y capaces de transmitirse de un lugar a cualquier otro en el mundo en cuestión de días. También, lo importante que es el respeto y conciencia social para acatar medidas de confinamiento y de prevención en favor del bien común y que para las sociedades más individualistas es difícil de asimilar. Además, lo esencial que debe ser la solidaridad y cooperación entre las naciones

para desarrollar y compartir prontamente el conocimiento sobre los agentes causantes de enfermedades infecciosas emergentes, así como del acceso universal a las vacunas desarrolladas como producto de la ciencia, ya que deben ser un bien común. En un mundo muy conectado por las tecnologías de la información es relevante mantener canales de información objetivos y basados en la ciencia, para evitar la propagación de información infundada y tendenciosa. Las estructuras, horarios y cadenas de producción tienen que replantearse en términos de sostenibilidad, esto es, a favor del ambiente, los trabajadores y los consumidores por sobre los márgenes de utilidad.

### Agradecimientos

Los autores agradecen los financiamientos del gobierno federal de México mediante CONACYT FOP02-2021-04, proyecto 317147; así como del gobierno del estado de Guanajuato a través de idea Finnovateg MA-CFINN0926 (2019). Francisco Javier Córdoba Andrade tiene una beca del CONACYT para estudios de doctorado.

## Referencias

1. World Health Organization (who), "Coronavirus disease (covid-19) outbreak", who, 2022. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Consultado en febrero de 2022.
2. World Health Organization (who), "Situation reports", who, 2022. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>. Consultado en febrero de 2022.
3. World Health Organization (who), "Timeline: who' covid-19 response", who, 2022. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/interactive-timeline>. Consultado en febrero de 2022.
4. Piamo, M.A.J. y García, R.M., "SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV-2: lo que se sabe de estos coronavirus epidémicos", *Cuba y Salud*, 2020, 15 (3): 64-75.
5. Rahimi, A., Mirzazadeh, A. y Tavakolpour, S., "Genetics and genomics of SARS-CoV-2: a review of the literature with the special focus on genetic diversity and SARS-CoV-2 genome detection", *Genomics*, 2021, 113 (1 Pt 2): 1221-1232. doi: 10.1016/j.ygeno.2020.09.059.
6. Harvey, W.T., Carabelli, A.M., Jackson, B. et al., "SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape", *Nat Rev Microbiol*, 2021, 19 (7): 409-424. doi: 10.1038/s41579-021-00573-0.
7. Afzal, A., "Molecular diagnostic technologies for covid-19: limitations and challenges", *Journal of Advanced Research*, 2020, 26: 149-159. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.08.002>.
8. Piña-Sánchez, P., Monroy-García, A., Montesinos, J.J. et al., "Biología del SARS-CoV-2: hacia el entendimiento y tratamiento de covid-19", *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*, 2020, 58: 1-19.
9. Khateeb, J., Li, Y. y Zhang, H., "Emerging SARS-CoV-2 variants of concern and potential intervention approaches", *Crit Care*, 2021, 25 (1): 244. doi: 10.1186/s13054-021-03662-x.
10. Abbas, A.K., Lichtman, A.H. y Pillai, S. *Cellular and molecular immunology*, E-book, Elsevier Health Sciences, 2014.
11. Schultze, J.L. y Aschenbrenner, A.C., "COVID-19 and the human innate immune system", *Cell*, 2021, 184 (7): 1671-1692. doi: 10.1016/j.cell.2021.02.029.
12. Kawai, T. y Akira, S., "Toll-like receptors and their cross-talk with other innate receptors in infection and immunity", *Immunity*, 2011, 34 (5): 637-650. doi: 10.1016/j.immuni.2011.05.006.
13. Gomes, C.P., Fernandes, D.E., Casimiro, F. et al., "Cathepsin L in covid-19: from pharmacological evidences to genetics", *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10: 589505. doi: 10.3389/fcimb.2020.589505.
14. Zhao, M.M., Yang, W.L., Yang, F.Y. et al., "Cathepsin L plays a key role in SARS-CoV-2 infection in humans and humanized mice and is a promising target for new drug development", *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6 (1): 134. doi: 10.1038/s41392-021-00558-8.
15. National Institutes of Health, "COVID-19 treatment guidelines", NIH, 2022. Disponible en: <https://www.covid-19treatmentguidelines.nih.gov/>.
16. World Health Organization (who), "Coronavirus disease (covid-19) technical guidance: laboratory testing for 2019-ncov in humans", who, 2022. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/laboratory-guidance/>. Consultado en febrero de 2022.
17. World Health Organization (who), "In vitro diagnostics", who, 2022. Disponible en: <https://extranet.who.int/pqweb/in-vitro-diagnostics>. Consultado en febrero de 2022.
18. World Health Organization (who), "Methods for the detection and characterisation of SARS-CoV-2 variants: first update", 2021, WHO Regional Office for Europe.
19. Kevadiya, B.D., Machhi, J., Herskovitz, J. et al., "Diagnostics for SARS-CoV-2 infections", *Nat Mater*, 2021, 20 (5): 593-605. doi: 10.1038/s41563-020-00906-z.
20. Li, D. y Li, J., "Immunologic testing for SARS-CoV-2 infec-

- tion from the antigen perspective”, *J Clin Microbiol*, 2021, 59 (5): e02160-20. doi: 10.1128/JCM.02160-20.
21. Mak, G.C., Cheng, P.K., Lau, S.S. et al., “Evaluation of rapid antigen test for detection of SARS-CoV-2 virus”, *J Clin Virol*, 2020, 129: 104500. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104500.
  22. Tan, A.S., Nerurkar, S.N., Tan, W.C.C., Goh, D., Lai, C.P.T. y Poh, S.Y.J., “The virological, immunological, and imaging approaches for COVID-19 diagnosis and research”, *SLAS Technol*, 2020, 25 (6): 522-544. doi: 10.1177/2472630320950248.
  23. Nguyen, P.Q., Soenksen, L.R., Donghia, N.M. et al., “Wearable materials with embedded synthetic biology sensors for biomolecule detection”, *Nat Biotechnol*, 2021, 39 (11): 1366-1374. doi: 10.1038/s41587-021-00950-3.
  24. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (Cofepris), “Cofepris informa sobre pruebas moleculares”, 2020. Disponible en: <https://www.gob.mx/cofepris/es/articulos/cofepris-informa-sobre-pruebas-moleculares?idiom=es>.
  25. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (Cofepris), “Informe semanal de variantes COVID-19. Reporte de vigilancia genómica del virus SARS-CoV-2 en México”, 2021. Disponible en: <https://coronavirus.gob.mx/variantes-covid-19/>.
  26. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), “Methods for the detection and characterisation of SARS-CoV-2 variants, first update”, ECDC, 2021. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/methods-detection-and-characterisation-sars-cov-2-variants-first-update>.
  27. Rodríguez Sánchez, I.P. y Barrera Saldaña, H.A., “La reacción en cadena de la polimerasa a dos décadas de su invención”, *Ciencia UANL*, 2004, 7 (3). Disponible en: <http://eprints.uanl.mx/id/eprint/1584>.
  28. Da Silva, S.J., De Lima, S.C., Da Silva, R.C., Kohl, A. y Pena, L., “Viral load in COVID-19 patients: implications for prognosis and vaccine efficacy in the context of emerging SARS-CoV-2 variants”, *Frontiers in Medicine*, 2021. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.836826>.
  29. World Health Organization (WHO), “Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions”, WHO, 2020. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/transmission-of-sars-cov-2-implications-for-infection-prevention-precautions>. Consultado en febrero de 2022.
  30. World Health Organization (WHO), “Vaccine tracker”, WHO, 2022. Disponible en: <https://covid19.trackvaccines.org/>. Consultado en febrero de 2022.
  31. World Health Organization (WHO), “How do vaccines work?”, WHO, 2020. Disponible en: [https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/how-do-vaccines-work?adgroupsurvey=%7Badgroupsurvey%7D&gclid=Cj0KCQiA6NOPBhCPARlsAHAY-2zARUfP9ghCQhOmiI5pRA98bh75iMIOIBN2GjnV-FrPL4-GVr6imPrYaAkCXEALw\\_wcB](https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/how-do-vaccines-work?adgroupsurvey=%7Badgroupsurvey%7D&gclid=Cj0KCQiA6NOPBhCPARlsAHAY-2zARUfP9ghCQhOmiI5pRA98bh75iMIOIBN2GjnV-FrPL4-GVr6imPrYaAkCXEALw_wcB). Consultado en febrero de 2022.
  32. Lai, C.C., Chen, I.T., Chao, C.M., Lee, P.I., Ko, W.C. y Hsueh, P.R., “COVID-19 vaccines: concerns beyond protective efficacy and safety”, *Expert Rev Vaccines*, 2021, 20 (8): 1013-1025. doi: 10.1080/14760584.2021.1949293.
  33. Kim, J.H., Marks, F. y Clemens, J.D., “Looking beyond COVID-19 vaccine phase 3 trials”, *Nat Med*, 2021, 27 (2): 205-211. doi: 10.1038/s41591-021-01230-y.
  34. Dai, L. y Gao, G.F., “Viral targets for vaccines against COVID-19”, *Nat Rev Immunol*, 2021, 21 (2): 73-82. doi: 10.1038/s41577-020-00480-0.