

Roldán Tabares, Mabel Dahiana¹
 Cuartas Agudelo, Yuban Sebastián¹
 Herrera Almanza, Laura¹
 Castañeda Palacio, Santiago¹
 Coronado Magalhães, Gabriela¹
 Martínez Sánchez, Lina María¹

Coronavirus, de lo molecular a la clínica: una revisión

Coronavirus, from the molecular to the clinical: a review

Fecha de aceptación: diciembre 2022

Resumen

Los coronavirus son una familia de virus con reservorios animales, los cuales han generado infecciones en humanos a lo largo de la historia. Desde finales de 2019 se evidenció un aumento significativo de infecciones por uno de ellos: el SARS-COV-2, incluso la Organización Mundial de la Salud (OMS) lo declaró pandemia. Este virus produce un síndrome respiratorio agudo severo y afecta otros órganos debido a la interacción entre sus cuatro proteínas principales y los receptores de las células humanas, principalmente al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2. Se han descrito múltiples comorbilidades orgánicas y características clínicas como factores de riesgo para presentar la infección de manera severa. Aunque se han planteado varios métodos diagnósticos de esta enfermedad, el ideal es la implementación de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de transcriptasa reversa. La producción de vacunas que generen inmunidad contra este tipo de virus ha sido difícil debido a las mutaciones que presentan.

Palabras clave: *infecciones por coronavirus, biología molecular, COVID-19, SARS-COV-2.*

Abstract

Since the end of 2019, a significant increase infections due to SARS-COV-2 were detected around the world, and World Health Organization (WHO) declaring a pandemic. SARS-COV-2 generates a severe acute respiratory syndrome and affection to different organs due to the interaction between its four main proteins and the receptors of human cells through the angiotensin-converting enzyme 2 receptor. Comorbidities and some clinical characteristics has been described as risk factors to develop a severe infection. Although several diagnostic methods of this disease have been proposed, reverse transcriptase polymerase chain reaction (PCR) is recommended. Vaccines production has been difficult due to virus mutations, however, different vaccines has been approved and applied in many countries of the world.

Keywords: *coronavirus infections, molecular biology, COVID-19, SARS-COV-2.*

Introducción

Los coronavirus (cov) son una amplia familia de virus arn (ácido ribonucleico) que producen principalmente enfermedades respiratorias; reciben este nombre porque cuando se observan en el microscopio electrónico luego de la tinción, su forma es similar a una corona.¹⁻³ Se describieron por primera vez en 1930 con la aparición de una enfermedad respiratoria generada en pollos domésticos; la primera infección por coronavirus en humanos se informó en 1960.³ Diversos animales pueden ser portadores de coronavirus, y debido a que se puede transmitir a humanos y ocasionar procesos patológicos, se considera una zoonosis.^{1,3} De los cuatro

géneros descritos, los alfa y los beta son los que pueden infectar al ser humano.¹

A finales de 2019 se reportó a varios pacientes con diagnóstico de neumonía atípica en Wuhan, China, las investigaciones pertinentes relacionaron este cuadro clínico con un virus proveniente de los mercados húmedos de dicha ciudad.⁴ La Organización Mundial de Salud (OMS) lo denominó coronavirus 2019, y a la enfermedad COVID-19 (coronavirus infectious disease 2019). Por otro lado, el Comité Internacional de Taxonomía de Virus, de acuerdo con episodios previos de enfermedad por coronavirus, como el ocurrido en

¹ Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia
 Correspondencia: Dr. Yuban Sebastián Cuartas-Agudelo
 Universidad Pontificia Bolivariana.

Calle 78 B núm. 72 a 109, Medellín, Colombia.
 Dirección electrónica: yuban.cuartas@upb.edu.co
 Teléfono: +57(4) 448 8388

2002 donde se produjo un episodio de síndrome respiratorio agudo grave (SARS) y por la similitud con éste, lo nombró SARS-COV-2.^{4,6}

El 11 de marzo de 2020 la OMS clasificó la situación de COVID-19 como pandemia, y estableció diferentes estrategias a nivel mundial para la contención y la reducción del número de personas infectadas.⁷ La Universidad Johns Hopkins reportó en vivo el comportamiento mundial de la infección, página que posteriormente se cerró por la disminución del número de casos y porque se consideró que la información tenía menor efecto.⁸

El objetivo principal de este artículo es hacer una revisión acerca del coronavirus, describir su clasificación, las principales características, los mecanismos de patogenicidad, los métodos diagnósticos y generalidades del desarrollo de vacunas. Realizamos una búsqueda bibliográfica en diversas bases de datos, incluyendo PubMed, ScienceDirect, Lilacs y Scielo, utilizando las palabras clave.

Clasificación de los coronavirus

Los coronavirus están envueltos y contienen ARN monocatenario de sentido positivo (5'-3') de 26 a 32 kilobases, pertenecen a la subfamilia Coronavirinae, familia Coronaviridae, orden Nidovirales. De acuerdo con su genética, se dividen en cuatro géneros: *Alfacoronavirus* (α cov), *Betacoronavirus* (β cov), *Deltacoronavirus* (δ cov) y *Gammacoronavirus* (γ cov).⁹⁻¹³ Los análisis evolutivos han mostrado que los murciélagos y los roedores son las fuentes genéticas de la mayoría de los α cov y β cov, mientras que las aves lo son para la mayoría de δ cov y γ cov.^{9,10,14} Tienen un genoma policistrónico con un mecanismo de transcripción único para generar un conjunto de ARN mensajeros subgenómicos para marcos de lectura abiertos (ORF: *open reading frames*) que codifican proteínas estructurales y accesorias del virus.¹⁵ Aunque existe una gran similitud entre los coronavirus, tienen diferencias en las proteínas estructurales, lo que les confiere un mecanismo diferente de entrada a la célula huésped por un receptor específico y un tropismo tisular particular, pues estos virus han evolucionado para reconocer una variedad de receptores, incluidos los receptores de proteínas y de azúcar.^{12,16} Los diversos patrones de reconocimiento de receptores de los coronavirus afectan a nivel molecular el proceso de entrada a la célula hospedera, lo que es fundamental y crítico en virología.¹⁶

Cuadro 1.
Características genéticas del SARS-COV-2 VERSUS MERS-COV¹⁷

Característica	SARS-COV	MERS-COV*
Longitud de nucleótidos	29 727	30 119
ORF	11	11
Proteínas estructurales	4	4
Proteínas no estructurales	Al menos 5	16
Proteínas accesorias	8	5

* MERS-COV: síndrome respiratorio de Oriente Medio coronavirus 2.

Características moleculares en el COVID-19

El SARS-COV-2 es un β -coronavirus con características genómicas únicas, contiene ARN de sentido positivo, no segmentado y envuelto, y se incluye en el subgénero *Sarbecovirus*, subfamilia Ortocoronavirinae, presente en humanos y otros mamíferos.^{9,10,15,18} Tiene un diámetro entre 65 y 125 nm, en los que cuenta con 29 891 nucleótidos que codifican 9 860 aminoácidos, su contenido de G + C es de 38% y está provisto de espigas en forma de corona en la superficie exterior.^{9,18} Estructuralmente cuenta con cuatro proteínas principales: glicoproteína de espiga (S), glicoproteína de envoltura pequeña (E), glicoproteína de membrana (M) y proteína de la nucleocápside (N), además de varias proteínas accesorias, aunque carece del gen de hemaglutinina-esterasa.^{9,10,12,13,15,18}

Cuadro 2.
Características del SARS-COV y del MERS-COV¹⁷

Característica	SARS-COV	MERS-COV*
Género	β covs, linaje B	β covs, linaje c
Posible reservorio natural	Murciélago	Murciélago
Posible hospedero intermediario	Civeta de las palmeras	Camello
Origen	Provincia de Cantón	Arabia
Receptor predominante	Enzima convertidora de angiotensina 2	Dipeptidil peptidasa-4 (DPP4) o CD26
Distribución del receptor	Endotelio arterial y venoso, músculo liso, intestino delgado, epitelio del tracto respiratorio, monocitos alveolares y macrófagos	Epitelio del tracto respiratorio, riñón, intestino delgado, hígado, próstata y leucocitos activados
Línea celular susceptible	Tracto respiratorio,	
Riñón, hígado	Tracto respiratorio, tracto intestinal, tracto genitourinario, riñón, hígado neuronas, monocito, linfocito y líneas celulares histiocíticas	
Eficiencia de la replicación viral	Elevada	Muy elevada
Habilidad para inhibir la producción de IFN	Reconocimiento lento y respuesta proinflamatoria	Reconocimiento lento y respuesta proinflamatoria

* MERS-COV: síndrome respiratorio de Oriente Medio coronavirus 2.

La glicoproteína S es una proteína transmembrana que pesa alrededor de 150 kDa, se encuentra en el exterior del virus formando homotrímeros que sobresalen y facilitan la unión del virus a las células huésped por atracción con la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2); es escindida por la proteasa tipo furina de las células huésped en las subunidades S1 y S2, que adquieren funciones de tropismo viral y mediador de la fusión viral con la célula hospedera, respectivamente.^{9-12,15,18-20}

La glicoproteína E pesa de 8 a 12 kDa, es la más pequeña en la estructura del SARS-CoV-2 y participa en la producción y maduración del virus.¹⁸ Adicionalmente, cumple funciones de canal iónico requerido para la patogenicidad.^{12,13,18}

La glicoproteína M pesa de 25 a 30 kDa, tiene tres dominios transmembrana, un ectodominio N-terminal y un endodominio C-terminal; juega un papel determinante en la forma de la envoltura del virus, ya que se une a las demás proteínas estructurales para estabilizar la nucleocápside y promueve el ensamblaje viral porque media la unión proteína N-ARN en el virión.^{12,18}

La nucleocápside o proteína N se localiza en el retículo endoplásmico de Golgi que está unido al ARN del virus, lo que la relaciona con la replicación y la respuesta celular de las células del huésped ante las infecciones virales; es una proteína fuertemente fosforilada que induce cambios estructurales que mejoran la afinidad por el ARN viral.^{12,18}

El ARN liberado por el virus es de aproximadamente 14 ORF que codifican para proteínas estructurales y no estructurales que participan en la supervivencia y la virulencia.^{15,18} Las proteínas no estructurales (nsp: *nonstructural protein*) forman un complejo replicasa-transcriptasa en vesículas de doble membrana que se ensamblan con la ARN polimerasa dependiente de ARN y helicasa.¹⁸

Características fisiopatológicas y clínicas

Las células blanco del SARS-CoV-2 son las células epiteliales alveolares; la glicoproteína S se une al receptor ECA2, la cual está distribuida principalmente en los niveles cardiovascular, renal, testicular, pulmonar e intestinal, pero también tiene presencia en otros órganos. La función de la ECA2 es inducir la formación de angiotensina II que actúa a nivel de las endopeptidasas tisulares formando angiotensina 1-7, y ésta a su vez induce vasodilatación, antiinflamación y antiproliferación para antagonizar los efectos de contracción del músculo liso vascular generada por la angiotensina III, la proliferación celular, la fibrosis y la inflamación vascular.²¹ Cuando el SARS-CoV-2 se une al receptor ECA2 en las células epiteliales alveolares, la expresión de esta enzima se regula negativamente por mecanismos de internalización, eliminación y replicación viral.^{21,22} Posterior a esto hay un aumento de la concentración de angiotensina II que desencadena una respuesta inflamatoria con exudación fibrinosa de neutrófilos y macrófagos, todo esto confluye en la pérdida de la función de ventilación pulmonar e hipoxemia; de manera simultánea, la infección y la inflamación causan un desequilibrio en la respuesta de los linfocitos T helper-1 y T helper-2, que conduce a una tormenta inflamatoria a expensas del aumento de interleucina 4, interleucina 10 e interleucina 6, dicha tormenta causa un daño inmune sistémico que puede originar una falla orgánica múltiple y la muerte.^{21,23-25} En varias autopsias hechas a pacientes con diagnóstico de COVID-19, Von der Thüsen y Van

der Eerden mencionan que encontraron daño microvascular extenso y oclusión trombótica como el principal patrón de lesión, además de exudados fibrinosos intraalveolares, estos cambios vasculares son los responsables de las manifestaciones del SARS-CoV-2, llevando a la consiguiente producción de edema pulmonar junto con la presencia de exudados protrombóticos.²⁶

La transmisión del SARS-CoV-2 entre humanos se da por medio de gotas respiratorias que liberan las personas infectadas, aunque también puede ser mediada por fomites o superficies contaminadas como cartón, plástico y acero, ya que el virus puede permanecer en ellas durante días; se cree que la transmisión por inhalación de viriones suspendidos en el aire es poco probable, sin embargo, existe la preocupación de que el virus se pueda aerosolizar por más de tres horas durante procedimientos como intubación o uso de nebulizadores.²⁷ Un aspecto relevante es el grado de transmisibilidad o contagio que se describe a través del número de reproducción básico (R0), que indica el número esperado de casos directamente afectados por un caso contagioso en una población en la que todos son susceptibles. En Wuhan, foco de la pandemia, el R0 estimado fue de 2.2, mientras que en otros estudios se encontraron diferentes valores, el más bajo corresponde al informe de la OMS de 1.95 y el valor más alto es 6.47; esta variedad en los índices se puede explicar por el uso de diferentes métodos de cálculo o por el hecho de que éstos fueron tomados en distintos momentos de la epidemia.²⁸⁻³⁰

Las personas infectadas presintomáticas o asintomáticas pueden propagar la infección, sobre todo en los tres días previos a los síntomas, luego los enfermos presentan una alta carga viral nasofaríngea, que desciende paulatinamente en el transcurso de una semana.³¹ En un metaanálisis realizado en Singapur con 157 casos de COVID-19, se estimó una transmisión durante el periodo de incubación de 6.4%.³¹

El periodo de incubación del virus ocurre en alrededor de cuatro a cinco días, mientras que las primeras manifestaciones clínicas se presentan 11.5 días después de adquirir la infección, y la fiebre, la tos, el dolor de garganta, malestar y mialgias son los principales síntomas manifestados en estos pacientes; también se han reportado síntomas gastrointestinales como anorexia, náuseas y diarrea, pero son menos comunes.^{27,32} En un estudio realizado en 7 736 pacientes de varias provincias chinas, encontraron que 43.8% de ellos presentó fiebre al momento del ingreso hospitalario, y 88.7% en algún momento de la hospitalización, la tos se observó en 67.8%, las náuseas y el vómito en 5% de los pacientes, por último, la diarrea se presentó en 3.8% de la población de estudio.³² Por otro lado, algunas series de casos recientes de China y Estados Unidos describen alteraciones neurológicas como eventos cerebrovasculares isquémicos y hemorrágicos, mareos, cefalea, encefalopatía necrotizante aguda, síndrome de Guillain-Barré y alteración musculoesquelética y del estado mental, sin embargo, no se ha comprobado la invasión viral cerebral.^{33,34} Las alteraciones cardíacas no han sido ajenas al COVID-19, estudios observacionales denotan que los pacientes pueden presentar lesión miocárdica, miocarditis, arritmias e insuficiencia cardíaca.³⁵⁻³⁷ Las manifestaciones oculares, del gusto y el olfato también se han descrito en los pacientes.³⁸⁻⁴⁰

En cuanto a la evolución de las manifestaciones clínicas, diversos estudios retrospectivos de pacientes críticos sugieren que la disnea aparece 6.5 días después del inicio de los síntomas, y el cambio a síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) ocurre 2.5 días luego del comienzo de la disnea.⁴¹

Factores de riesgo asociados y signos de alarma

Se han planteado diversos factores de riesgo para la contracción y evolución severa de la enfermedad, donde la edad y las comorbilidades son de los principales para pasar de la infección al SDRA, sin embargo, tanto la enfermedad como su presentación grave pueden ocurrir en personas de cualquier edad.^{42,43} En un reporte de China con 72 314 casos de COVID-19, el 87% de pacientes tenían entre 30 y 79 años, 8% estaba entre los 20 y 29 años, 3% era mayor de 80 años y el 1% de los casos se presentaron tanto en personas menores de nueve años como en los que tienen de 10 a 19

años.⁴⁴ La tasa general de letalidad fue de 2.3%, fue mayor en los grupos etarios que tenían entre 70 y 79 años y en los mayores de 80 años, con 8 y 14.8%, respectivamente.⁴⁴

Comorbilidades como enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedad renal crónica, obesidad, enfermedad pulmonar y malignidad particularmente hematológica, pulmonar y metastásica se han descrito junto con características clínicas como temperatura de ≥ 39 °C, saturación de oxígeno menor de 88%, tabaquismo, linfopenia y elevación en lo siguiente: ferritina, enzimas hepáticas, lactato deshidrogenasa (LDH), proteína c reactiva (PCR), dímero D, tiempo de protrombina (TP), creatinina sérica y un puntaje qSOFA más elevado, así como coinfecciones por el virus de la influenza y *Klebsiella*, las cuales se han relacionado con evolución y muerte por COVID-19.^{43,45-48} Las guías propuestas por el Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) proponen una clasificación del riesgo en alto, moderado y bajo (cuadro 3).⁴⁹

Cuadro 3.
Clasificación del riesgo de enfermedad grave por coronavirus⁴⁹

Riesgo alto
Edad de alrededor de 65 años Residencia en un hogar de ancianos o centro de atención a largo plazo Condición de inmunocompromiso Enfermedad pulmonar crónica (EPOC) o asma de moderada a severa Enfermedad cardiovascular (incluyendo hipertensión) Obesidad severa (índice de masa corporal [IMC] ≥ 40 kg/m ²) Diabetes mellitus Enfermedad renal crónica (sometida a diálisis) Enfermedad cerebrovascular Enfermedad hepática crónica Trastorno por consumo de tabaco
Riesgo moderado
Edad entre 20 y 64 años, sin ninguna comorbilidad Edad menor de 20 años, con comorbilidades diferentes a las especificadas en alto riesgo
Riesgo bajo
Edad menor de 20 años, sin afecciones médicas subyacentes

Diagnóstico

El estándar de oro para el diagnóstico de SARS-COV-2 es el aislamiento del virus mediante el cultivo, sin embargo, este método requiere cierta cantidad de tiempo y confiere un alto riesgo de infección, por ello, se han implementado otros métodos diagnósticos como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), una técnica de biología molecular que identifica poca cantidad de material genético mediante la amplificación de las secuencias génicas de interés.⁵⁰⁻⁵² En este caso, debido a que el SARS-COV-2 es un virus ARN, se usa un tipo específico de PCR denominado reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa (RT-PCR), la cual usa como base los

ácidos nucleicos del virus, amplifica el material genético tipo ARN y lo cuantifica.^{50,52} Los genes que se detectan mediante RT-PCR son el gen de envoltura (uPE), así como el marco de lectura abierta 1a y 1b (ORF1a y ORF1b).⁵² Uno de los sets de RT-PCR se encarga de la identificación del gen N presente en todos los coronavirus, mientras que otro set se encarga de la identificación específica de SARS-COV-2.⁵³ Las muestras procesadas provienen del tracto respiratorio superior, son isopados de orofaringe y/o nasofaringe, este último un sitio anatómico es más sensible.⁵⁰⁻⁵² En pacientes con neumonía, además, se obtienen muestras del tracto respiratorio inferior, ya sea por medio de esputo o por líquido del lavado broncoalveolar.⁵¹ El ARN del SARS-COV-2 alcanza su pico máximo en

las muestras del tracto respiratorio superior entre siete y 10 días luego del inicio de los síntomas, mientras que en las del tracto respiratorio inferior las concentraciones permanecen altas hasta por tres semanas.⁵³

Otro método utilizado para el diagnóstico de SARS-CoV-2 es la serología, en ella se determina la presencia de anticuerpos (AC) en sangre; la síntesis de estos AC ocurre entre siete y 11 días luego de la exposición, y la detección de inmunoglobulina G y M (IgG e IgM) se puede realizar hasta cinco días después del inicio de los síntomas.^{51,53,54} Debido a lo anterior, este método no es muy útil para el diagnóstico del cuadro clínico agudo, pero puede serlo para determinar inmunidad protectora y en investigaciones acerca del uso de anticuerpos neutralizadores a manera de tratamiento o profilaxis.⁵¹

Otras técnicas para la detección del virus son la amplificación isotérmica mediada por bucle (RT-LAMP) que detecta el gen ORF1a, la espectrometría de masas junto con MALDI-TOF, la cual hace el diagnóstico por medio de un sensor de objetivo múltiple que amplifica rápidamente el material genético y el ensayo basado en colorimetría de papel, donde se usan nanopartículas inducidas por ácidos nucleicos y permiten distinguir el SARS-CoV-2 del MERS-CoV y otros microorganismos.⁵² Los métodos diagnósticos que se basan en la reacción antígeno anticuerpos son rápidos, pero tienen baja sensibilidad y especificidad.⁵² La neutralización de pseudopartículas (ppNT) es altamente sensible y específica en este contexto, sin embargo, no es muy usada en el ámbito clínico, sino más bien en investigación.⁵³

El SARS-CoV-2 y el desarrollo de vacunas

Las vacunas constituyen una manera de protección contra enfermedades infecciosas, ya que generan inmunidad contra estas patologías.⁵⁵ Pese a la aparición de virus infectantes para el humano como SARS-CoV-1, MERS-CoV y SARS-CoV-2, no se han creado vacunas exitosas contra esta familia de virus, esto se debe a que constantemente presentan variaciones en su material genético.^{55,56} En el desarrollo de las vacunas es fundamental el reconocimiento de proteínas de la membrana del virus y también de los receptores del

hospedero humano con los que interactúa: por ahora se reconoce a la proteína S del virus como la principal causante del mecanismo de infección, ésta se acopla a diferentes receptores como ECA2, APN y DPP4; el receptor ECA2 también es usado por el SARS-CoV-1 y se ha encontrado un 75% de similitud en la proteína S entre él y el SARS-CoV-2.⁵⁵ Entre los diferentes tipos de vacunas se encuentran los siguientes.

Vacunas de subunidades recombinantes

Estas vacunas son seguras y tienen pocos efectos adversos; activan el sistema inmune sin utilizar partículas virales; *in vitro* han demostrado la producción de AC por parte de los linfocitos T.⁵⁵ Algunos estudios han evidenciado la producción de AC en células de mamíferos infectados con antígenos derivados de la proteína S, otras investigaciones están desarrollando un polipéptido que estabiliza las proteínas del virus y así el reconocimiento específico de los antígenos.⁵⁵

Vacunas de ADN

Se usan para la inyección de plásmidos que incrementan la respuesta inmune; habitualmente se usan como profilaxis o tratamiento de las enfermedades, en la actualidad se encuentran estudios en fase preclínica y fase 1 en China y Estados Unidos, respectivamente.⁵⁵

Vacunas de ARN mensajero

Éstas se utilizan para tratar diferentes formas de infección y cáncer, pues este tipo de ARNm genera la producción de antígenos; este tipo de vacunas tiene ventajas sobre otras debido a que no tiene integración al genoma y produce antígenos multiméricos.⁵⁵ Una revisión sistemática reciente brinda la mejor evidencia de que BNT162b2, mRNA-1273, ChCDOX1 y Ad26.cov2.s tienen una eficacia semejante desde la época de variantes del virus predelta hasta ómicron, y son moderadamente efectivas en participantes de 65 años o más.⁵⁶

Se desarrollaron más de 115 proyectos para elaborar una vacuna eficaz, de los cuales pocos han llegado a la aplicación en la población.⁵⁷ Sin embargo, dadas las constantes variaciones antigénicas que presenta el virus SARS-CoV-2, se requiere continuar evaluando nuevas vacunas.

Referencias

- Bonilla-Aldana, K., Villamil-Gómez, W.E., Rabaan, A.A. y Rodríguez-Morales, A., "Una nueva zoonosis viral de preocupación global: COVID-19, enfermedad por coronavirus 2019", *Revista Médica de la Universidad de Antioquia*, 2020, 4 (1).
- Leguía, V.E., Niño, M.J. y Quino, F.M., "Coronavirus causante del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-cov)", *Revista Médica Carriónica*, 2019; 1 (1): 1-15.
- Peiris, J.S.M., "Coronaviruses", *Medical Microbiology*, 2012: 587-593.
- Adhikari, S.P., Meng, S., Wu, Y.J., Mao, Y.P., Ye, R.X., Wang, Q.Z. *et al.*, "Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review", *Infect Dis Poverty*, 2020, 9 (1): 29.
- Báez-Santos, Y.M., St John, S.E. y Mesecar, A.D., "The SARS-coronavirus papain-like protease: structure, function and inhibition by designed antiviral compounds", *Antiviral Res*, 2015, 115: 21-38.
- Kaul, D., "An overview of coronaviruses including the SARS-2 coronavirus: molecular biology, epidemiology and clinical implications", *Curr Med Res Pract*, 2020.
- World Health Organization (WHO), "Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report 51", Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10.
- John Hopkins University of Medicine, United States, Coronavirus resource center. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
- Chan, J.F., Kok, K.H., Zhu, Z., Chu, H., To, K.K., Yuan, S. *et al.*, "Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan", *Emerg Microbes Infect*, 2020, 9 (1) :221-236.

10. Li, F., "Structure, function, and evolution of coronavirus spike proteins", *Annu Rev Virol*, 2016, 3 (1): 237-261.
11. Lu, R., Zhao, X., Li, J., Niu, P., Yang, B., Wu, H. *et al.*, "Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding", *Lancet*, 2020, 395 (10224): 565-574.
12. Rabaan, A.A., Al-Ahmed, S.H., Haque, S., Sah, R., Tiwari, R., Malik, Y.S. *et al.*, "SARS-COV-2, SARS-COV, and MERS-COV: a comparative overview", *Infez Med*, 2020, 28 (2): 174-184.
13. Schoeman, D. y Fielding, B.C., "Coronavirus envelope protein: current knowledge", *Virology*, 2019, 16 (1): 69.
14. Kaul, D., "An overview of coronaviruses including the SARS-2 coronavirus: molecular biology, epidemiology and clinical implications", *Curr Med Res Pract*, 2020.
15. De Wilde, A.H., Snijder, E.J., Kikkert, M. y Van Hemert, M.J., "Host factors in coronavirus replication", *Curr Top Microbiol Immunol*, 2018, 419: 1-42.
16. Shang, J., Wan, Y., Liu, C., Yount, B., Gully, K., Yang, Y. *et al.*, "Structure of mouse coronavirus spike protein complexed with receptor reveals mechanism for viral entry", *PLoS Pathog*, 2020, 16 (3): e1008392.
17. Song, Z., Xu, Y., Bao, L., Zhang, L., Yu, P., Qu, Y. *et al.*, "From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight", *Viruses*, 2019, 11 (1): 59.
18. Astuti, I. y Srafi, Y., "Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-COV-2): an overview of viral structure and host response", *Diabetes Metab Syndr*, 2020, 14 (4): 407-412.
19. Walls, A.C., Park, Y.J., Tortorici, M.A., Wall, A., McGuire, A.T. y Veelsler, D., "Structure, function, and antigenicity of the SARS-COV-2 spike glycoprotein", *Cell*, 2020, 181 (2): 281-292.e6.
20. Wan, Y., Shang, J., Graham, R., Baric, R.S. y Li, F., "Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus", *J Virol*, 2020, 94 (7): e00127-20.
21. Zheng, Z., Peng, F., Xu, B., Zhao, J., Liu, H., Peng, J. *et al.*, "Risk factors of critical and mortal COVID-19 cases: a systematic literature review and meta-analysis", *J Infect*, 2020, S0163-4453(20)30234-6.
22. Glowacka, I., Bertram, S., Herzog, P., Pfefferle, S., Steffen, I., Muench, M.O. *et al.*, "Differential downregulation of ACE2 by the spike proteins of severe acute respiratory syndrome coronavirus and human coronavirus NL63", *J Virol*, 2010, 84 (2): 1198-1205.
23. Castrucci, M.R., "Factors affecting immune responses to the influenza vaccine", *Hum Vaccin Immunother*, 2018, 14 (3): 637-646.
24. Xu, Z., Shi, L., Wang, Y., Zhang, J., Huang, L., Zhang, C. *et al.*, "Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome", *Lancet Respir Med*, 2020, 8 (4): 420-422.
25. Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y. *et al.*, "Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study", *Lancet*, 2020, 395 (10223): 507-513.
26. Von der Thüsen, J. y Van der Eerden, M., "Histopathology and genetic susceptibility in COVID-19 pneumonia", *Eur J Clin Invest*, 2020.
27. Gandhi, R.T., Lynch, J.B. y Del Río, C., "Mild or moderate COVID-19", *N Engl J Med*, 2020. DOI: 10.1056/NEJMc2009249.
28. Li, Q., Guan, X., Wu, P., Wang, X., Zhou, L., Tong, Y. *et al.*, "Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia", *N Engl J Med*, 2020, 382 (13): 1199-1207.
29. Tang, B., Wang, X., Li, Q., Bragazzi, N.L., Tang, S., Xiao, Y. *et al.*, "Estimation of the transmission risk of the 2019-nCoV and its implication for public health interventions", *J Clin Med*, 2020, 9 (2): 462.
30. Kolifarhood, G., Aghaali, M., Mozafar Saadati, H., Taherpour, N., Rahimi, S., Izadi, N. *et al.*, "Epidemiological and Clinical aspects of COVID-19: a narrative review", *Arch Acad Emerg Med*, 2020, 8 (1): e41.
31. Wei, W.E., Li, Z., Chiew, C.J., Yong, S.E., Toh, M.P. y Lee, V.J., "Presymptomatic transmission of SARS-COV-2: Singapore, January 23-March 16, 2020", *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2020, 69 (14): 411-415.
32. Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J. *et al.*, "Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China", *JAMA*, 2020, 323 (11): 1061-1069.
33. Poyiadji, N., Shahin, G., Noujaim, D., Stone, M., Patel, S. y Griffith, B., "COVID-19 associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: CT and MRI features", *Radiology*, 2020, 201187.
34. Mao, L., Jin, H., Wang, M., Hu, Y., Chen, S., He, Q. *et al.*, "Neurological manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China", *JAMA Neurol*, 2020: e201127.
35. Yang, X., Yu, Y., Xu, J., Shu, H., Xia, J., Liu, H. *et al.*, "Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-COV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study", *Lancet Respir Med*, 2020, 8 (5): 475-481.
36. Bonow, R.O., Fonarow, G.C., O'Hara, P.T. y Yancy, C.W., "Association of coronavirus disease 2019 (COVID-19) with myocardial injury and mortality", *JAMA Cardiol*, 2020.
37. Inciardi, R.M., Lupi, L., Zaccone, G., Italia, L., Raffo, M., Tomasoni, D. *et al.*, "Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19)", *JAMA Cardiol*, 2020.
38. Wu, P., Duan, F., Luo, C., Liu, Q., Qu, X., Liang, L. *et al.*, "Characteristics of ocular findings of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China", *JAMA Ophthalmol*, 2020: e201291.
39. Vetter, P., Vu, D.L., L'Huillier, A.G., Schibler, M., Kaiser, L. y Jacquerioz, F., "Clinical features of COVID-19", *BMJ*, 2020, 369: m1470.
40. Giacomelli, A., Pezzati, L., Conti, F., Bernacchia, D., Siano, M., Oreni, L. *et al.*, "Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-COV-2 patients: a cross-sectional study", *Clin Infect Dis*, 2020: ciae330.
41. Liu, Y., Yan, L.M., Wan, L., Xiang, T.X., Le, A., Liu, J.M. *et al.*, "Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19", *Lancet Infect Dis*, 2020: S1473-3099(20)30232-2.
42. Liu, K., Fang, Y.Y., Deng, Y., Liu, W., Wang, M.F., Ma, J.P. *et al.*, "Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province", *Chin Med J (Inglaterra)*, 2020, 133 (9): 1025-1031.
43. Wu, C., Chen, X., Cai, Y., Xia, J., Zhou, X., Xu, S. *et al.*, "Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China", *JAMA Intern Med*, 2020: E200994.
44. Wu, Z. y McGoogan, J.M., "Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention", *JAMA*, 2020.

45. Dai, M., Liu, D., Liu, M., Zhou, F., Li, G., Chen, Z. *et al.*, "Patients with cancer appear more vulnerable to SARS-CoV-2: a multi-center study during the COVID-19 outbreak", *Cancer Discov*, 2020: cd-20-0422.
46. Márquez-González, H., Méndez-Galván, J.F., Reyes-López, A., Klünder-Klünder, M., Jiménez-Juárez, R., Garduño-Espinosa, J. y Solórzano-Santos, F., "Coronavirus disease-2019 survival in Mexico: a cohort study on the interaction of the associated factors", *Front Public Health*, 2021, 9: 660114.
47. Cevik, M., Bamford, C. y Ho, A., "COVID-19 pandemic: a focused review for clinicians", *Clin Microbiol Infect*, 2020: S1198-743X(20)30231-7.
48. Ng, L.F.P. y Hiscox, J.A., "Coronaviruses in animals and humans", *BMJ*, 2020, 368: m634.
49. Centros de Control y Prevención de Enfermedades, "Enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19): grupos con mayor riesgo de enfermedad grave. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/groups-at-higher-risk.html>.
50. Pabla, S. y Pabla, S., "Real-time polymerase chain reaction", *Resonance*, 2008, 13 (4): 369-377.
51. Patel, R., Babady, E., Theel, E.S., Storch, G.A., Pinsky, B.A., St George, K. *et al.*, "Report from the American Society for Microbiology COVID-19 International Summit, 23 March 2020: Value of diagnostic testing for SARS-CoV-2/COVID-19", *mBio*, 2020, 11 (2): e00722-720.
52. Yu, F., Du, L., Ojcius, D.M., Pan, C. y Jiang, S., "Measures for diagnosing and treating infections by a novel coronavirus responsible for a pneumonia outbreak originating in Wuhan, China", *Microbes Infect*, 2020, 22 (2): 74-79. DOI: 10.1016/j.micinf.2020.01.003.
53. Loeffelholz, M.J. y Tang, Y.W., "Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections: the state of the art", *Emerg Microbes Infect*, 2020, 9 (1): 747-756.
54. Zhang, W., Du, R.H., Li, B., Zheng, X.S., Yang, X.L., Hu, B. *et al.*, "Molecular and serological investigation of 2019-ncov infected patients: implication of multiple shedding routes", *Emerg Microbes Infect*, 2020, 9 (1): 386-389.
55. Ahn, D.G., Shin, H.J., Kim, M.H., Lee, S., Kim, H.S., Myoung, J. *et al.*, "Current status of epidemiology, diagnosis, therapeutics, and vaccines for novel coronavirus disease 2019 (COVID-19)", *J Microbiol Biotechnol*, 2020, 30 (3): 313-324.
56. Zhang, J., Yang, W., Huang, F. y Zhang, K., "Effectiveness of mRNA and viral-vector vaccines in epidemic period led by different SARS-CoV-2 variants: a systematic review and meta-analysis", *J Med Virol*, 2023. doi: 10.1002/jmv.28623. Epub disponible.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.