

Panorama de la situación actual con respecto al coronavirus

Overview of the current situation regarding the coronavirus

Fabiola Zaragoza-Martínez¹, Gonzalo Guillermo Lucho-Constantino² y Hebert Jair Barrales-Cureño^{3*}

Resumen

Los coronavirus (CoV) son patógenos que se transmiten a los animales y a los humanos; tienen una distribución mundial. Se han identificado seis tipos de CoV como causantes de enfermedades humanas: cuatro causan síntomas respiratorios leves, mientras que dos tipos, el síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS) y el síndrome respiratorio agudo severo (SARS), han causado epidemias con altas tasas de mortalidad. Los coronavirus humanos causan el resfriado común, provocan infecciones de las vías respiratorias inferiores y están implicados en la gastroenteritis infantil. En la actualidad, el coronavirus SARS-CoV-2 se ha transmitido entre especies, incluido el hombre, y tiene la característica de ser un virus respiratorio muy virulento que causa la enfermedad conocida como COVID-19, la cual hasta la fecha no tiene un tratamiento médico autorizado. La Organización Mundial de la Salud anunció que el brote de COVID-19 ha pasado de ser una emergencia sanitaria a una pandemia. Por lo tanto, los objetivos de este documento son mencionar las generalidades de los coronavirus (estructura, genoma, mutación y recombinación), la descripción epidemiológica, el mecanismo de transmisión entre animales y humanos, la patogénesis y la terapéutica.

Palabras clave: Enfermedades Transmisibles Emergentes; Glicoproteína de la Espiga del Coronavirus; Coronaviridae; Infección por COVID-19; Prueba de SARS-CoV-2

Abstract

Coronaviruses (CoV) are pathogens that are transmitted to animals and humans; they spread around the world. Six types of coronavirus have been identified as causing human disease: four cause mild respiratory symptoms, while two types, the Middle East Respiratory Syndrome (MERS) and the Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS), have caused epidemics with high mortality rates. Human coronaviruses cause common cold, lead to lower respiratory tract infections and are involved in pediatric gastroenteritis. Currently, the coronavirus SARS-CoV-2 has been transmitted between species, included humans, and is a very virulent respiratory virus, causing the disease known as COVID-19, which to date, has not an authorized medical treatment. The World Health Organization announced that the outbreak of COVID-19 has been upgraded from a health emergency to a pandemic. Therefore, the objectives of this paper are to mention the basic concepts of coronavirus (structure, genome, mutation and recombination), its epidemiological description, animal-human transmission mechanism, pathogenesis and therapeutics.

Keywords: Communicable Diseases, Emerging; Spike Glycoprotein, Coronavirus; Coronaviridae; COVID-19 Virus Infection; SARS-CoV-2 Testing

¹Instituto Politécnico Nacional, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados, Departamento de Biotecnología. Ciudad de México; ²Universidad Tecnológica de Gutiérrez Zamora, Dirección Académica, Departamento de Biotecnología. Veracruz, Veracruz; ³Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas, Departamento de Biotecnología. Morelia, Michoacán. México

Correspondencia:

*Hebert Jair Barrales Cureño
E-mail: barrales.hebert@colpos.mx
2448-5667 / © 2020 Instituto Mexicano del Seguro Social. Publicado por Permayer. Éste es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 17/03/2020

Fecha de aceptación: 13/04/2020
DOI: 10.24875/RMIMSS.M20000127

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2020;58 Supl 2:S152-163
<http://revistamedica.imss.gob.mx/>

Los coronavirus (CoV) son agentes patógenos que forman parte de un grupo de virus de ARN monocatenarios con envoltura, que son fáciles de mutar, lo cual aumenta la diversidad de especies y genera la capacidad de adaptarse rápidamente a nuevos hospedantes. Pertenecen a la subfamilia *Orthocoronavirinae*, familia *Coronaviridae*, en el orden *Nidovirales*.

Se clasifican en cuatro géneros: *Alfacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* y *Deltacoronavirus*. Los dos primeros pueden infectar al ser humano.^{1,2} Los coronavirus, junto a los torovirus y arterivirus (ambos componen a los *Coronaviridae*), pertenecen al grupo de los *Nidovirales*, que producen un grupo anidado de ARNm con terminales 3' en común. Los coronavirus y los torovirus tienen nucleocápsides helicoidales, mientras que los arterivirus tienen nucleocápsides icosaédricas. Los coronavirus y los torovirus se clasifican juntos sobre el fundamento de la corona o el aspecto halógeno de las glicoproteínas de la envoltura, y sobre los rasgos característicos de la química y la replicación. La mayoría de los coronavirus humanos caen en uno de dos serotipos: OC43-como y 229E-como.³ Los coronavirus tienen una envoltura derivada de las membranas intracelulares y no de la membrana plasmática. Se trata de una enfermedad zoonótica, es decir, que puede transmitirse de los animales al ser humano.^{4,5,6,7} La infección por coronavirus en animales, como bovinos, cerdos, perros, entre otros, se conoce desde hace muchas décadas; al infectarse, estos pueden presentar diarrea; de modo especial las aves desarrollan compromiso respiratorio semejante a una bronquitis. Los coronavirus se encuentran en especies de aves y mamíferos. Se asemejan entre sí en morfología y estructura química; por ejemplo, los coronavirus de los humanos y el ganado se relacionan antigénicamente.³ Los coronavirus tipo beta son zoonóticos; es por ello que una completa vigilancia epidemiológica debe incluir a los animales, ya que son hospedadores susceptibles.⁸ Los camellos se han identificado como una fuente de infecciones humanas; sin embargo, nuevamente se descubrió que los murciélagos hospedan virus estrechamente relacionados (similares al síndrome respiratorio de Medio Oriente—MERS—) y, por lo tanto, se hipotetiza que los murciélagos son la fuente evolutiva original. Los brotes de síndrome respiratorio agudo grave (por sus siglas en inglés: SARS-CoV) y MERS-CoV demuestran que la familia *Coronaviridae* posee potencial capacidad zoonótica, lo que genera un incremento en los estudios ecoepidemiológicos para la búsqueda de coronavirus en murciélagos.

En diciembre de 2019, se extrajo un nuevo tipo de coronavirus, llamado SARS-CoV-2, de muestras de las vías respiratorias inferiores de varios pacientes en Wuhan, China. Estos pacientes presentaban síntomas de neumonía grave, incluyendo fiebre, fatiga, tos seca y dificultad respiratoria. Los primeros candidatos de los que se supone proviene el SARS-CoV-2 fueron los murciélagos. Estos animales son un reservorio muy importante de coronavirus y se encontraron coronavirus muy similares al SARS-CoV-2 en muestras obtenidas de ellos. Sin embargo, no se ha podido establecer una relación directa entre esos coronavirus y SARS-CoV-2, lo que apunta a un posible hospedador intermedio. Un candidato posible es el pangolín. En muestras colectadas de pangolines rescatados del comercio ilegal, se identificaron coronavirus con similitud al SARS-CoV-2, especialmente en una región crítica para la unión del virus con la célula huésped. Este resultado sugiere al pangolín como especie intermediaria.⁹

De acuerdo con los primeros estudios publicados y las investigaciones realizadas por las autoridades sanitarias chinas, la fuente se relaciona con la exposición en un *húmedo mercado de mariscos* de Wuhan. Debido a la prevalencia y la amplia distribución de los coronavirus en distintas especies animales, su diversidad genética y la frecuente recombinación de sus genomas es considerable que se detecten nuevos coronavirus en casos humanos, especialmente en contextos y situaciones donde el contacto con los animales es estrecho.¹ El virus, del que se ha informado en 28 países, muestra una transmisión de persona a persona y la Organización Mundial de la Salud (OMS) anunció que el brote dejó de ser una emergencia sanitaria mundial y avanzó al estado de pandemia.^{10,11}

El periodo promedio de incubación es de 5.2 días, lo que les permite a los viajeros aéreos propagar la enfermedad a nivel mundial.⁵ La evidencia muestra que la transmisión del virus ocurre durante el periodo de incubación en pacientes asintomáticos. Además, se encontraron altas cargas virales de esputo en un paciente con *novel coronavirus-infected pneumonia* (NCIP) durante la fase de recuperación.¹² Hasta el 10 de abril de 2020, se notificaron más de 1 650 210 casos confirmados en todo el mundo, con un rápido aumento del número de muertes. El 31 de diciembre de 2019 se describieron los primeros casos del nuevo coronavirus 2019 (2019-nCoV) en Wuhan, provincia de Hubei, China. Hasta el momento se reportan casos confirmados en todas las provincias de China. Las principales ciudades de China que están en

aislamiento o cuarentena son: Wuhan, Huanggang, Ezhou, Chibi, Zhijiang, Qianjiang, Jingmen, Xiantao, Xiaogan y Huangshi. A principios de febrero de 2020, investigadores chinos concluyeron que el 2019-nCoV es 96% idéntico, a nivel de todo el genoma, de un coronavirus de murciélago. Se hipotetiza que un murciélago infectó a un animal de granja que fue traído al mercado con vida y se mantuvo con personas en una de las incubadoras idóneas para la infección viral: el mencionado *húmedo mercado chino* en Wuhan, donde los animales salvajes se mantienen en jaulas y se venden como alimentos o mascotas. Se cree que un animal infectado por murciélagos, tal vez un pangolín, infectó al primer humano. El SARS-CoV clásico y el MERS —otro virus que produce afecciones respiratorias— saltan sin cambios de los animales a los humanos.⁹ Debido a la prevalencia y la amplia distribución de los coronavirus en distintas especies animales, así como a su diversidad genética y la frecuente recombinación de sus genomas, es considerable que se detecten nuevos coronavirus en casos humanos, especialmente en contextos y situaciones en los que el contacto con los animales es estrecho.¹

El SARS-CoV-2 pertenece a un grupo de virus genéticamente afines, en el que se encuentran también el SARS-CoV y otros coronavirus que han podido aislarse en poblaciones de murciélagos. Varias hipótesis surgen con respecto al origen del coronavirus, entre las que destaca que pudo haberse transmitido de un animal a un humano, un fenómeno conocido como *desbordamiento zoonótico*.¹³

Por lo tanto, los objetivos del presente trabajo son mencionar las generalidades del coronavirus (estructura, genoma, mutación y recombinación), su descripción epidemiológica, el mecanismo de transmisión del animal al humano, así como su patogénesis y su terapéutica.

Generalidades del coronavirus

Los coronavirus son miembros de la subfamilia *Orthocoronavirinae*, que pertenece a la familia *Coronaviridae* (orden *Nidovirales*).¹⁴ Esta subfamilia abarca cuatro géneros de acuerdo con su estructura genética: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* y *Deltacoronavirus*. Los alfacoronavirus y los betacoronavirus infectan solo a mamíferos y son los responsables de infecciones respiratorias en humanos y de gastroenteritis en animales. Tanto el linaje *Alfa* como el *Betacoronavirus* descienden del grupo de genes del murciélago.^{15,16,17,18} Los géneros

Gammacoronavirus y *Deltacoronavirus* provienen del *pool* aviar y porcino. Los Gamma-CoV son los coronavirus aviares.¹⁹ Se han descrito hasta el descubrimiento del 2019-nCoV, seis coronavirus en seres humanos. El HCoV-NL63, el HCoV-229E, el HCoV-OC43 y el HKU1 son responsables de un número importante de las infecciones leves del tracto respiratorio superior en personas adultas inmunocompetentes,²⁰ pero pueden causar cuadros más graves en niños y ancianos. El SARS-CoV y el MERS-CoV, ambos patógenos emergentes a partir de un reservorio animal, son los virus responsables de las infecciones respiratorias graves de corte epidémico, con gran repercusión internacional debido a su morbilidad y mortalidad. El coronavirus 2019-nCoV compone el séptimo coronavirus que se aisló y caracterizó con la capacidad de provocar infecciones humanas. Estructuralmente, los coronavirus son virus esféricos o pleomórficos de 100 a 160 nm de diámetro, no segmentados, envueltos y que contienen una sola hebra de ARN monocatenario (ssRNA) de polaridad positiva de entre 26 y 32 kilobases (kb) de longitud, y es el genoma más grande entre los virus de ácido ribonucleico, el cual se asocia a una nucleoproteína dentro de una cápsula compuesta por una proteína de la matriz.³ Los coronavirus contienen una nucleocápside de simetría helicoidal y su envoltura presenta una estructura glicoproteica (*glycoprotein spike*). Dicha envoltura tiene proyecciones de glicoproteína en saliente en forma de palo, codificada en la región S de su genoma, que es la proteína responsable de la unión con las células de su hospedador y, por lo tanto, responsable del tropismo (ruta de infección que necesita para acceder al tejido específico) del virus.²¹ Las glicoproteínas de la envoltura se adhieren a la célula huésped y transportan los principales epítopos antigénicos (reconocidos por los anticuerpos neutralizantes). El coronavirus humano OC43 (HCoV-OC43) también posee una hemaglutinina (HA, 65 kDa), proteína que se sitúa en la capa más externa del virus, que causa hemaglutinación, la cual reconoce un azúcar de la membrana celular, el ácido siálico, y es la responsable por el reconocimiento y la unión del virus a las células del sistema respiratorio,³ además de que tiene actividad de acetiltransferasa. El virus ingresa en la célula anfitriona y el genoma no recubierto es transcrito y traducido. Los ARNm forman un “conjunto anidado” único que comparte un extremo común 3'. Los nuevos viriones se forman al brotar de las membranas de la célula anfitriona.³

Cuadro I. Características del genoma del coronavirus

Tamaño del genoma del coronavirus	Cadena sencilla muy grande
Sentido del genoma	Positivo (en el mismo sentido que el ARNm) y no es segmentado
Característica del ARN genómico	Está chapado y poliadenilado y tiene entre 27 y 32 kb
Los coronavirus tienen una alta tasa de mutación	Debido al gran tamaño del genoma, añadido con la carencia de lecturas de corrección en la ARN polimerasa
Extremo terminal 5'	Se encuentra la polimerasa (pol) y con cuatro proteínas estructurales: 1. Proteína S de espinas (glucoproteína de espiga), debido a que sobresale de la superficie viral a modo de espinas, de 180 a 220 kDa, que constituyen los peplómeros en forma de pétalo 2. Proteína de envoltura (E) 3. Glucoproteína de membrana (M), de 20 a 35 kDa, que se incorpora a las membranas intracelulares de la célula huésped (particularmente del cuerpo de Golgi) y que sirve de proteína de matriz embebida en la doble capa de lípido de la envoltura y que interacciona con la nucleocápside 4. Proteína de la nucleocápside (N) fosforilada de 50 a 60 kDa
Gen de la hemaglutinina-esterasa (HE)	Algunos coronavirus también contienen el gen HE entre el gen pol y el gen S que pudo adoptarse de un paramixovirus
Marcos de lectura abiertos adicionales (ORF)	Los coronavirus tienen ORF que no son muy conservados entre los diferentes coronavirus
Genes codificadores de proteínas	Estos genes probablemente codifican para proteínas, pero su función todavía es desconocida
Bases intergénicas	Todos los coronavirus tienen secuencias de siete bases intergénicas que están en la terminal 5' de cada gen
Secuencia intergénica alterada (se muta)	El ARNm subgenómico que inicia en este punto no se sintetiza
Extremo 3'	Los genomas son poliadenilados
El RNA genómico aislado	Es infeccioso
Nucleocápside helicoidal	Tiene un diámetro de 9 a 11 nm
Superficie externa de la envoltura	Proyecciones ampliamente espaciadas en forma de palo de golf o de pétalo de 20 nm de longitud, sugestivas de una corona solar

Fuente: Decaro¹⁵

Genoma

En el **cuadro I** se presentan algunas características con respecto al genoma de los coronavirus.

Los coronavirus son los virus más grandes de ARN. Varios coronavirus se han secuenciado, incluyendo el virus del SARS. El orden de los genes es siempre el mismo.²²

Mutación y recombinación

Los coronavirus tienen genomas grandes de ARN que se replican por replicasa/polimerasa codificadas por el virus. Las ARN polimerasas no tienen capacidad de corrección de lectura y típicamente tienen una tasa de error de casi 1 en 10 000 nucleótidos. El genoma de un

coronavirus promedio es de aproximadamente 30 kb. Esto significa que habrá varias mutaciones en cada progenie del virus. También hay muchas mutaciones por supresión formadas en los coronavirus. Hay una alta frecuencia de recombinación en los coronavirus, lo cual no es típico de virus no segmentados de ARN. Esto podría deberse al modo discontinuo de la replicación de ARN en la que la secuencia iniciadora se sintetiza y luego el iniciador/polimerasa "salta" a otra hebra. Esta alta tasa de recombinación resulta en la rápida evolución del virus y en la formación de nuevas cepas.²³

Descripción epidemiológica

Los coronavirus que afectan al ser humano (HCoV) producen cuadros clínicos que van desde el resfriado

común con patrón estacional en invierno hasta otros más graves, como los ocasionados por los virus del SARS y del MERS.¹⁸ El SARS se identificó por primera vez a finales del 2002 en Guangzhou (Guangdong, China), cuando provocó 8422 casos y 916 muertes en 29 países de los cinco continentes. Por consiguiente, se denominó la primera pandemia del siglo XXI.^{7,8,9} El SARS ocasionó en 2003 más de 8000 casos en 27 países, con una letalidad de 10%, y desde entonces no se ha vuelto a detectar en humanos. Desde 2012 se notificaron 2499 casos de MERS-CoV en 27 países, con una letalidad de 34%; la mayoría de los casos se notificaron en Arabia Saudita.

Ahora bien, en relación con el nuevo coronavirus, que produce la enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19), su transmisión se produce a través de grandes gotas e inoculación directa.²⁴ El inicio de los síntomas del primer caso ocurrió el 8 de diciembre de 2019. El 31 de diciembre de 2019, la Comisión Municipal de Salud y Sanidad de Wuhan (provincia de Hubei, China) informó sobre un grupo de 27 casos de neumonía de etiología desconocida. Todos esos casos habían estado expuestos a un mercado mayorista de mariscos, pescados y animales vivos en la ciudad de Wuhan y entre ellos se incluían siete casos graves. El 7 de enero de 2020, las autoridades chinas identificaron como agente causante del brote un nuevo tipo de virus de la familia *Coronaviridae*, es decir, un nuevo coronavirus, el cual se denominó como nuevo coronavirus del 2019 (2019-nCoV), cuya secuencia genética fue determinada y dada a conocer por las autoridades chinas el 12 de enero.²⁵ Este nuevo coronavirus causa manifestaciones respiratorias, digestivas y sistémicas que afectan la salud humana^{26,27,28} y al 10 de abril del 2020 había causado, aproximadamente, 1 650 210 casos de infección y más de 100 376 muertes.

Patogénesis

Este virus se transmite por medio de gotas en el aire que ingresan a la mucosa nasal. El virus se replica localmente en las células del epitelio ciliado, lo cual causa daño celular e inflamación.³ Los síntomas más frecuentes de los casos hospitalizados fueron: fiebre, fatiga y tos seca, y el hallazgo radiológico más frecuente fueron los infiltrados pulmonares bilaterales (Cuadro II). El 10.1% de los pacientes presentaron síntomas digestivos (diarrea y náuseas) los días previos a presentar fiebre y disnea (ahogo o dificultad en la respiración). Después de la infección por un coronavirus se desarrolla un periodo de incubación que es de

Cuadro II. Características clínicas y radiológicas de los casos hospitalizados

Características clínicas (signos y síntomas)	%
Fiebre	98.6
Tos	59.4
Astenia	69.6
Anorexia	39.9
Mialgias	34.8
Disnea	31.2
Tos con expectoración	26.8
Dolor de garganta	17.4
Diarrea	10.1
Náuseas	10.1
Mareo	9.4
Cefalea	6.5
Hallazgos radiológicos en el tórax: neumonía bilateral o patrón en vidrio esmerilado	100

Fuente: basada en el estudio de Wang, *et al.*¹⁰

cinco días en promedio y se puede desarrollar la enfermedad incluso hasta 14 días después del contagio. Los primeros síntomas que se presentan después de la incubación son fiebre, dificultad respiratoria, tos, aumento de la frecuencia respiratoria, dolor muscular, fatiga, dolor de cabeza y diarrea. El virus puede infectar neumocitos tipos 2 y células epiteliales bronquiales ciliadas.^{26,27,28} Se estima que solo el 20% de los casos desarrolla la enfermedad grave que comienza con insuficiencia respiratoria (falta de aliento) y que puede progresar rápidamente, siendo en muy pocos casos el desenlace fatal.

Los coronavirus causan enfermedades respiratorias y entéricas en una variedad de animales. En los humanos, el principal sitio de replicación viral son las células epiteliales del tracto respiratorio y casi un tercio de los resfriados son causados por coronavirus. Los síntomas son similares a los del resfriado por rinovirus (rinorrea, dolor de garganta, cefalea, fiebre, escalofríos, etcétera) con un periodo de incubación de aproximadamente tres días. La diseminación viral está limitada por la respuesta inmune de muchos pacientes, pero esta inmunidad es de corto plazo. Los síntomas pueden durar por hasta una semana, dependiendo del paciente. Con frecuencia no hay síntomas aparentes y el paciente logra descamar el virus infeccioso. A diferencia de los

rinovirus, que no tienen envoltura, los coronavirus son inestables. La transmisión es por transferencia de secreciones nasales, por ejemplo, al estornudar. Los virus que infectan las células epiteliales del tracto entérico causan diarrea. Las infecciones por coronavirus son generalmente locales, pero pueden diseminarse. En los humanos, los virus están implicados en las infecciones de oído medio, en algunas neumonías en pacientes inmunosuprimidos y en miocarditis, pero, es mucho más severa en animales (por ejemplo, peritonitis felina infecciosa). Interesantemente, los coronavirus, que en el laboratorio pueden infectar células neurológicas, pueden causar una enfermedad en los roedores que es muy similar a la esclerosis múltiple, por lo que suele hipotetizarse que están implicados con la enfermedad humana; la desmielinización, una característica de la esclerosis múltiple en el modelo de los roedores, está ligada con la proteína S. La enfermedad resulta de similitudes moleculares en las que la respuesta inmune que tendría que dirigirse a la proteína S se dirige a la mielina. Sin embargo, aunque el virus se puede detectar en el cerebro de los pacientes, la evidencia con la esclerosis múltiple aún queda por comprobarse.

Mecanismo de transmisión del animal al humano

Los coronavirus son una familia de virus que causan infecciones en los seres humanos así como en una variedad de animales (aves y mamíferos, como camellos, gatos y murciélagos). Además de los camellos y murciélagos, los coronavirus afectan a diferentes especies de animales, como las infecciones por el coronavirus porcino, el virus de la diarrea epidémica porcina, el deltacoronavirus porcino (PDCoV), el virus de la bronquitis infecciosa (VBI) y el coronavirus del pavo. Estos coronavirus tienen un impacto significativo en la salud animal y causan un alto impacto económico en la producción animal.²⁹ En investigaciones posteriores se demostraron evidencias de que el SARS-CoV se originó a partir de la transmisión del gato civeta del Himalaya (*Civettictis civetta*). Sin embargo, pueden existir otras especies de animales, principalmente murciélagos y mapaches (*Paguna larvata*), que albergan el virus.^{30,31} Estos animales podrían amplificar el virus y propagarlo a través de las secreciones y heces. Los coronavirus producen enfermedades de importancia económica en los animales domésticos que pueden ser letales; en animales silvestres establecen infecciones persistentes en sus hospedadores naturales. La

forma en que se transmitió el virus de la fuente animal a los primeros casos humanos fue principalmente por el contacto directo con los animales infectados y se dio por la vía de secreciones respiratorias o material procedente del aparato digestivo. En estudios realizados en modelos animales con otros coronavirus se observó un tropismo por las células de diferentes órganos y sistemas, el cual produce cuadros respiratorios y gastrointestinales.²² Los virus humanos son difíciles de cultivar y, por lo tanto, tienen una caracterización más deficiente. La diseminación interespecies de coronavirus en nuevos hospedadores ocurre con frecuencia: el SARS-CoV y el MERS-CoV son los ejemplos más notables de infección interespecies hacia los humanos. El coronavirus bovino, el respiratorio canino, el dromedario y el humano OC43 provienen potencialmente del mismo ancestro común, lo que demuestra la flexibilidad viral para adaptarse a nuevos huéspedes. El SARS-CoV proviene de los murciélagos, mientras que el PDCoV de las aves. La identificación del SARS-CoV en murciélagos *Rhinolophid* condujo a investigaciones de coronavirus en humanos y en murciélagos. Luego del descubrimiento del MERS-CoV como agente zoonótico, fueron recientemente detectados los coronavirus NL63 y HKU1 como endémicos en humanos. Estudios recientes demuestran que los coronavirus de murciélagos fueron la fuente de muchos coronavirus humanos, incluidos SARS-CoV, HCoV-229E y NL63.³⁰ En un estudio multicéntrico en África, Asia y América Latina (Perú, Bolivia, Brasil y México), se colectaron muestras de animales y humanos, las cuales se analizaron para verificar la presencia de CoV por reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés). Se amplificaron dos fragmentos: uno de 434 pb de la ARN polimerasa (RdRp), correspondiente a nucleótidos (NT) y el otro de 332 pb de un péptido diferente, corriente debajo de la RdRp. La mayoría eran murciélagos y representó 282 especies de doce familias. En general, la proporción de individuos CoV positivos fue del 8.6% en murciélagos y del 0.2% en no murciélagos, siendo que más del 98% de todos los individuos positivos fueron murciélagos. Para demostrar que los murciélagos albergan mayor diversidad de CoV que otros mamíferos hospedadores, se han hecho análisis filogenéticos de los géneros *Alfa* y *Betacoronavirus*, los cuales se hallaron en los quirópteros. Se demostró el origen zoonótico de cuatro de los seis CoV humanos conocidos (HCoV), tres de los cuales probablemente involucraron murciélagos: SARS-CoV, MERS-CoV y HCoV-229E.³¹

Cuadro III. Protocolos aprobados para el diagnóstico de laboratorio de 2019-nCoV

País	Institución	Genes diana
China	China CDC	<i>ORF1av</i> y <i>N</i>
Alemania	Charité	<i>RdRP</i> , <i>E</i> , <i>N</i>
Hong Kong	HKU	<i>ORF1b-nsp14</i> , <i>N</i>
Japón	Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas. Departamento de Virología III	Pancoronavirus y múltiples genes diana, glicoproteína de la envoltura
Tailandia	National Institute of Health	<i>N</i>
Estados Unidos	US CDC	Tres primeros de <i>N</i> , <i>RdRP</i>

China CDC: *Chinese Center for Disease Control and Prevention*; HKU: *The University of Hong Kong*; US CDC: *United States' Centers for Disease Control and Prevention*
Fuente: Corman *et al.*³⁴

Zhang y Holmes han recomendado obtener muestras de coronavirus de murciélagos y pangolines u otras especies de la región de Hubei (origen de la pandemia de COVID-19) para ser analizados. Asimismo, se plantean algunas medidas que deben tomarse para prevenir futuras pandemias causadas por coronavirus, por ejemplo, la vigilancia de los coronavirus presentes en diferentes especies de mamíferos, la acción contra el tráfico ilegal de animales exóticos salvajes y la prohibición en los mercados de la venta de mamíferos y aves salvajes.³²

Pruebas diagnósticas desarrolladas

Existe una RT-PCR del gen *RdRp* que detecta y amplifica una región conservada común a todos los betacoronavirus. Para un diagnóstico específico, al conocerse la secuencia genética del 2019-nCoV se han desarrollado varias RT-PCR para detectar regiones de 2019-nCoV a partir de muestras respiratorias (frotis nasofaríngeos y orofaríngeos, lavados nasofaríngeos, lavados broncoalveolares, aspirados traqueales y esputos) y suero.⁴ Se dispone de reactivos comerciales de alguna de ellas, con protocolos aprobados para su realización (Cuadro III).^{4,33}

Existen dos tipos de pruebas diagnósticas: 1) las basadas en la detección del virus (RNA o antígeno viral) y 2) las basadas en la detección de anticuerpos (inmunoglobulinas: IgM o IgG) frente al virus. La PCR basada en la detección de ácido ribonucleico del virus es la prueba de mayor uso para diagnosticar COVID-19. Se realiza habitualmente sobre una muestra nasofaríngea, necesita laboratorios especialmente equipados y detecta casos incluso en fase asintomática. Si fuera negativa, pero el cuadro clínico fuera sugestivo de COVID-19, debería repetirse.³⁵

La prueba serológica de anticuerpos busca la presencia de proteínas específicas producidas en respuesta a la infección (IgM e IgG). Los anticuerpos detectados por esta prueba indican que la persona tiene una respuesta inmune al SARS-CoV-2, aunque la infección fuera asintomática. Es más económica y sencilla que la PCR y tienen gran utilidad epidemiológica y diagnóstica.³⁵ La mediana de detección de anticuerpos IgM es de 5 días (3-6 días), mientras que la IgG se detecta en 14 días (10-18 días) después del inicio de los síntomas. Esta prueba serológica no debe hacerse antes de los tres días tras el inicio de síntomas. En casos confirmados y probables la eficacia de detección por IgM es mayor que la de PCR después de 5.5 días de inicio de síntomas. La tasa de detección positiva aumenta significativamente (98.6%) cuando se combina la IgM con PCR para cada paciente en comparación con una sola prueba.³⁶

Las pruebas serológicas son útiles para la confirmación de la respuesta inmunológica a la infección por un coronavirus. Para una interpretación óptima de los resultados lo adecuado sería la obtención de muestras de suero, una en la fase aguda de la enfermedad y transcurridas tres o cuatro semanas tras la infección. De momento, las pruebas serológicas disponibles no son específicas para el 2019-nCoV pero sí para los coronavirus. Por otro lado, las imágenes son fundamentales para evaluar la gravedad y la progresión de la COVID-19 y los radiólogos deben estar al tanto de las manifestaciones a partir de las imágenes. Se han descrito diversas características de las imágenes en síndromes similares que se asocian a COVID-19. La radiografía inicial de tórax en los individuos con SARS mostrará frecuentemente opacidades del espacio aéreo que son focales o multifocales, unilaterales y mal

definidas en las zonas pulmonares periféricas medias e inferiores, con una consolidación multifocal progresiva en un curso de seis a 12 días que afecta a uno o ambos pulmones. La tomografía computarizada (TC) de tórax mostrará áreas de opacidad y consolidación en los segmentos implicados. El virus puede permanecer viable hasta 24 horas en superficies secas, pero pierde su infectividad con desinfectantes ampliamente disponibles como el Clorox y el formaldehído.⁸

Precauciones para personal de radiología

Los radiólogos están entre los trabajadores de la salud de primera línea que podrían estar expuestos a enfermarse de COVID-19. Las instalaciones de diagnóstico por imágenes deben tener pautas para tratar a los individuos con infección conocida o presunta de COVID-19. El nuevo SARS-CoV-2, que provoca la COVID-19, es altamente contagioso y se transmite principalmente a través de gotas respiratorias o al tocar una superficie o un elemento contaminado (es decir, un fómite) y llevarse las manos a la boca, la nariz o los ojos. Un conocimiento profundo de las rutas de transmisión del virus será esencial para la seguridad de los pacientes y los profesionales de la salud. Las gotas tienen el mayor riesgo de transmisión dentro de 91.44 cm, pero pueden viajar hasta 183 cm desde su fuente.³⁴ Para el propósito de diagnóstico por imágenes en individuos con NCIP, siempre que sea posible se debe utilizar equipo de radiografía portátil para limitar el transporte de los pacientes. Sobre la base de la experiencia con el SARS, el uso de un centro de radiografía por satélite y de equipo de radiografía dedicado puede disminuir el riesgo de transmisión de individuos infectados conocidos. Si un paciente necesita ser transportado a un departamento de radiología, debe usar una mascarilla quirúrgica durante el transporte hacia y desde el departamento. Las directrices de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades para la COVID-19 recomendaron la protección respiratoria con la mascarilla N95 probada o la mascarilla de alta cirugía N95. Además, las instrucciones de precaución contra las gotas recomiendan un equipo de protección personal adecuado, que incluye una bata de aislamiento desechable con características de resistencia a los líquidos, un par de guantes desechables con puños de cobertura de bata, protección ocular con gafas protectoras y probablemente una máscara facial con gafas protectoras. En un estudio de 254 miembros del personal médico que habían estado expuestos a SARS-CoV-2, el riesgo de transmisión de virus se redujo significativamente

mediante el uso de gotas y precauciones de contacto.³⁷ Los pórticos de las máquinas de TAC y RM, las sondas de ultrasonido no invasivas, los manguitos de presión sanguínea, los mouses de las estaciones de visualización de imágenes y los teclados deben ser desinfectados después de cada contacto con los pacientes sospechosos. De acuerdo con la clasificación Spaulding de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades y la *Food and Drug Administration* (FDA), estas superficies deben lavarse con agua y jabón o descontaminarse con un desinfectante de nivel bajo o intermedio, como una solución detergente a base de yodo, germicida, alcohol etílico o alcohol isopropílico. El personal de los servicios ambientales debe estar capacitado específicamente para la limpieza profesional de las superficies potencialmente contaminadas después de cada contacto con un paciente de alto riesgo.³⁸ Los departamentos de radiología deben ponerse en contacto con sus proveedores de equipo para encontrar el desinfectante más seguro para cada pieza de equipo en uso. Las instalaciones de imágenes de atención médica de varios países deben estar preparadas para la creciente incidencia de nuevos casos de COVID-19. Si se preparan adecuadamente, los miembros del personal del departamento de radiología pueden tomar mayores medidas para manejar el impacto del brote de COVID-19 en las instalaciones y el personal. El comité multidisciplinario debería reunirse para establecer directrices para el personal de las instalaciones de diagnóstico por imágenes, a fin de evitar que el virus se propague a través del contacto entre personas y del equipo del departamento. La aplicación de un plan sólido puede proporcionar protección contra una mayor transmisión del virus a los pacientes y al personal. Las características de imagen de la NCIP son sumamente inespecíficas y con mayor frecuencia son bilaterales, con una distribución subpleural y periférica, y van desde las opacidades de vidrio molido en formas más leves hasta las consolidaciones en formas más graves. Si se prepara adecuadamente, el personal del departamento de radiología puede tomar mayores medidas para gestionar el impacto del brote de COVID-19 en el departamento y en el personal. Se necesita una continua recopilación de datos y estudios epidemiológicos de mayor complejidad tanto para una gama completa de hallazgos de imágenes como para las rutas de transmisión.

Vacunas y terapéutica

Las vacunas vivas atenuadas provocan fuertes respuestas inmunológicas protectoras con bajo riesgo de

enfermedad, lo que da lugar a robustas herramientas que protegen la salud pública contra patógenos como el sarampión, el virus de la polio, paperas, viruela, herpes y rubeola. Es evidente que existen problemas de seguridad, como lo demuestra la reversión de la vacuna a la virulencia y el desarrollo de enfermedades graves y letales en un bajo porcentaje de vacunados. El actual entorno normativo de los Estados Unidos limita ahora el uso de vacunas con virus vivos atenuados por motivos de seguridad, lo que demuestra la necesidad de adoptar enfoques racionales que impidan la reversión a la virulencia. La alta conservación de las secuencias de nsp14 ExoN entre los coronavirus y la falta de ortólogos cercanos en las células sugiere que la nsp14 ExoN puede ser un objetivo prometedor para el diseño de virus vivos atenuados o terapéutica antiviral. Claramente, el estudio del fenotipo mutante de ExoN en la patogénesis y como enfoque racional para desarrollar vacunas vivas atenuadas resistentes a la reversión proporciona una potencial estrategia de respuesta rápida para controlar futuras enfermedades emergentes de coronavirus en humanos y animales domésticos. Los regímenes de tratamiento actuales para el SARS-CoV incluyen la ribavirina, un análogo de los nucleósidos que induce la mutagénesis letal de otros virus de ARN, como el virus de la poliomielitis, el virus de la fiebre aftosa y el virus de la hepatitis C, entre otros.^{39,40,41,42} Sin embargo, no se ha determinado su mecanismo preciso de acción contra los coronavirus y la alta fidelidad de replicación del TW MHV y el SARS-CoV en el cultivo celular sugiere que las terapias de extinción viral inducida por fármacos que son empleadas contra otros virus de ARN podrían no ser tan eficaces contra los coronavirus.^{43,44} Algunos investigadores mencionan una posible recalcitrancia de los coronavirus a los ARN mutágenos y que al menos en el cultivo celular el SARS-CoV tolera un aumento de 16.5 veces en la frecuencia de sustitución, mientras que un aumento de dos a seis veces en la frecuencia de mutación es suficiente para causar la mutagénesis letal del virus de la poliomielitis en el cultivo celular.^{43,44,45} Además, la ribavirina es claramente ineficaz contra el virus del SARS adaptado al ratón y parece exacerbar la enfermedad, lo que sugiere que la actividad del ExoN en los virus de tipo silvestre puede reducir la eficacia de este importante antiviral.⁴⁶ La elevada conservación de las secuencias de nsp14 ExoN entre los coronavirus y la falta de ortólogos cercanos en las células sugiere que el nsp14 ExoN podría representar un objetivo prometedor para el diseño y el desarrollo de medicamentos antivirales y plantea la posibilidad de

que un solo medicamento dirigido a ExoN pueda ser eficaz contra múltiples coronavirus, incluidos posibles virus zoonóticos que surjan en el futuro, similares al SARS-CoV de murciélagos. Sin embargo, aunque numerosos ejemplos de virus desarrollan resistencia a los fármacos, un fármaco acompañante de ExoN en un tratamiento combinado no solo atenuaría la patogénesis al alterar las tasas de error, sino que también impediría la reversión de otros compuestos en el coctel. La investigación del potencial de las mutaciones dirigidas por ExoN como estrategia universal para construir vacunas y antivirales vivos atenuados y a prueba de reversión de coronavirus, parece ampliamente relevante. Actualmente se están realizando estudios que investigan la patogénesis de los mutantes de ExoN en modelos animales, junto con su sostenibilidad como candidatos a la vacuna. Aunque se ha intentado la terapia antiviral, el tratamiento de los resfriados por coronavirus sigue siendo sintomático. La probabilidad de transmisión se puede reducir al llevar a cabo medidas higiénicas. Actualmente no se dispone de vacunas.^{41,47,48,49,50,51,52}

Conclusión

La OMS declaró al coronavirus como una pandemia de preocupación internacional y, como ya mencionamos, lo denominó enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19). Posteriormente, el Grupo de Estudio de Coronavirus le asignó al virus el nombre de SARS-CoV-2. El enfoque de intervención de COVID-19 debe hacerse bajo la óptica de *One Health*; esto, si se tiene en cuenta que animales tan importantes como el murciélago o el pangolín tienen pocos estudios de prevalencia para identificar la presencia del SARS-CoV-2. Si se fortalece la vigilancia de estos animales se puede intervenir de manera importante su ocurrencia en la población de humanos susceptibles. Esto se puede lograr al entender que este COVID-19 es una enfermedad zoonótica. Por tanto, es necesario fortalecer los sistemas de salud pública de los países que tengan la presencia de este virus a partir de integrar la comprensión de las relaciones entre el animal-hospedador, humano-susceptible y medio ambiente, un manejo único interdisciplinario, buena comunicación y coordinación, con unas políticas de salud pública robustas. Por último, también es necesario identificar los coronavirus en las poblaciones animales con el fin de entender y controlar el riesgo de transmisión zoonótica, lo que ha dado lugar al descubrimiento de numerosas especies en diferentes animales. Por esto, los profesionales

de la salud, especialmente los de la medicina humana y veterinaria, deben estar atentos ante esta nueva zoonosis viral que se originó en animales, pero que se transmite también entre seres humanos, principalmente por vía respiratoria. La característica de los coronavirus para saltar de una especie a otra lleva a predecir que el SARS-CoV-2 no será el último que lo haga. Los coronavirus de animales pueden recombinarse para originar nuevos coronavirus que pudiesen representar amenazas de pandemia. En este sentido las investigaciones de diferentes áreas (medicina, bioquímica, virología, biología molecular, genética) del coronavirus SARS-CoV-2 son vitales para estar preparados para el futuro.

Conflicto de intereses

Los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflicto potencial de intereses del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno relacionado con este artículo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Referencias

- Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2019;17(3):181-92. doi: 10.1038/s41579-018-0118-9
- Millán-Oñate J, Rodríguez-Morales AJ, Camacho-Moreno G, Mendoza-Ramírez H, Rodríguez-Sabogal IA, Álvarez-Moreno C. A new emerging zoonotic virus of concern: the 2019 novel Coronavirus (COVID-19). *Infectio.* 2020;24(3):1-6. doi: 10.22354/in.v24i3.848
- Tyrrell DAJ, Myint SH. Coronaviruses. In: Baron S, editor. *Medical Microbiology.* 4th Edition. Galveston, TX: University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996.
- World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports. Geneva: WHO. Disponible en <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
- Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol.* 2020;92:1-9. doi: 10.1002/jmv.25685
- Liu WJ, Zhao M, Liu K, Xu K, Wong G, Tan W, et al. T-cell immunity of SARS-CoV: Implications for vaccine development against MERS-CoV. *Antiviral Res.* 2017;137:82-92. doi: 10.1016/j.antiviral.2016.11.006
- Rodríguez-Morales AJ, Bonilla-Aldana DK, Balbin-Ramón GJ, Paniz-Mondolfi A, Rabaan A, Sah R, et al. History is repeating itself, a probable zoonotic spillover as a cause of an epidemic: the case of 2019 novel Coronavirus. *Infez Med.* 2020;28(1):3-5.
- Mattar S, González M. Zoonotic emergence of coronavirus: A potential public risk for Latin America. *Rev MVZ Córdoba.* 2018;23(3):6775-7. doi: 10.21897/rmvz.1408
- Lam TTY, Shum MHH, Zhu HC, Tong YG, Ni XB, Liao YS, et al. Identifying SARS-CoV-2 related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature.* 2020;1-19. doi: 10.1038/s41586-020-2169-0
- Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet.* 2020;395:470-3. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30185-9
- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China 2019. *N Engl J Med.* 2020;382:727-733 doi: 10.1056/NEJMoa2001017
- Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, et al. Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany. *N Engl J Med.* 2020;382:970-971. doi: 10.1056/NEJMc2001468
- Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med.* 2020;1-3. doi: 10.1038/s41591-020-0820-9
- Xinhuanet.com. Novel coronavirus may spread via digestive system: experts [Internet]. Feb 1, 2020. Disponible en http://www.xinhuanet.com/english/2020-02/02/c_138749620.htm
- Decaro N. Alphacoronavirus. The Springer index of viruses. En: Tidona C, Darai G, editors. *The Springer Index of Viruses.* New York, NY: Springer; 2011. pp: 371-83. doi: 10.1007/978-0-387-95919-1_56
- Woo PCY, Wang M, Lau SKP, Xu H, Poon RWS, Guo R, et al. Comparative analysis of twelve genomes of three novel group 2c and group 2d coronaviruses reveals unique group and subgroup features. *J Virol.* 2007;81:1574-85. doi: 10.1128/JVI.02182-06
- Lau SKP, Woo PCY, Yip CCY, Fan RYY, Huang Y, Wang M, et al. Isolation and Characterization of a Novel Betacoronavirus Subgroup A Coronavirus, Rabbit Coronavirus HKU14, from Domestic Rabbits. *J Virol.* 2012;86:5481-96. doi: 10.1128/JVI.06927-11
- Lau SKP, Poon RWS, Wong BHL, Wang M, Huang Y, Xu H, et al. Coexistence of Different Genotypes in the Same Bat and Serological Characterization of Rousettus Bat Coronavirus HKU9 Belonging to a Novel Betacoronavirus Subgroup. *J Virol.* 2010;84:11385-94. doi: 10.1128/JVI.01121-10
- Woo PCY, Lau SKP, Lam SCF, Lau CCY, Tsang AKL, Lau JHN, et al. Discovery of Seven Novel Mammalian and Avian Coronaviruses in the Genus Deltacoronavirus Supports Bat Coronaviruses as the Gene Source of Alphacoronavirus and Betacoronavirus and Avian Coronaviruses as the Gene Source of Gammacoronavirus and Deltacoronavirus *J Virol.* 2012;86(7):3995-4008. doi: 10.1128/JVI.06540-11

20. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus Infections—More Than Just the Common Cold. *JAMA*. 2020;323(8):707-708. doi:10.1001/jama.2020.0757
21. Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of Pneumonia of Unknown Etiology in Wuhan China: the Mystery and the Miracle. *J Med Virol*. 2020;92(4):401-402. doi: 10.1002/jmv.25678
22. Castillo MS, Clinica CJ. Coronavirus, gripes y síndrome respiratorio agudo grave (SARS). *Anales de Pediatría*. 2005;62:6-11.
23. Chan-Yeung M, Xu RH. SARS: epidemiology. *Respirology*. 2003;8 Suppl: S9-14. doi: 10.1046/j.1440-1843.2003.00518.x
24. GenBank. Wuhan seafood market pneumonia virus isolate Wuhan-Hu-1, complete genome. GenBank: MN908947.3. Jan 23, 2020. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/MN908947.3> [Consultado el 7 de febrero de 2020].
25. 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;395:565-74. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8
26. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
27. Liu SL, Saif L. Emerging Viruses without Borders: The Wuhan Coronavirus. *Viruses*. 2020;12(2). doi: 10.3390/v12020130
28. Chamings A, Tiffanie MN, Vibin J, Michelle W, Klaassen M, Soren A. Detection and characterisation of coronaviruses in migratory and non-migratory Australian wild birds. *Scientific Reports*. 2018;8:5980. doi: 10.1038/s41598-018-24407-x
29. Tyrrell DAJ, Cohen S, Schlarb JE. Signs and symptoms in common colds. *Epidemiol Infect*. 1993;111:143-56. doi: 10.1017/s0950268800056764
30. De Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2016;14(8):523-34. doi: 10.1038/nrmicro.2016.81
31. Plowright RK, Parrish CR, McCallum H, Hudson PJ, Ko AI, Graham AL. Pathways to zoonotic spillover. *Nat Rev Microbiol*. 2017;15(8):502-10. doi: 10.1038/nrmicro.2017.45
32. Zhang YZ, Holmes EC. A genomic perspective on the origin and emergence of SARS-CoV-2. *Cell*. 2020;181:1-5. doi: 10.1016/j.cell.2020.03.035
33. Kudagamma HDWS, Thevanesam V, Chu DKW, Eriyagama NB, Peiris JSM, Noordeen F. Coronaviruses in guano from *Pteropus medius* bats in Peradeniya, Sri Lanka. *Transbound Emerg Dis*. 2018;65:1122-4. doi: 10.1111/tbed.12851
34. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). How COVID-19 Spreads. Page last reviewed: April 13, 2020. Disponible en https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/how-covid-spreads.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fabout%2Findex.html
35. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill*. 2020;25(3):2000045. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045
36. Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang, Yang F, et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Infect Dis*. 2020;1-28. doi: 10.1093/cid/ciaa310
37. Hosseiny M, Kooraki S, Gholamrezanezhad A, Reddy S. Radiology Perspective of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Lessons From Severe Acute Respiratory Syndrome and Middle East Respiratory Syndrome. *Am J Roentgenol*. 2020;28:1-5. doi: 10.2214/AJR.20.22969
38. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L; Health Care Infection Control Practices Advisory Committee. 2007 guideline for isolation precautions: preventing transmission of infectious agents in health care settings. *Am J Infect Control*. 2007;35(10 Suppl 2):65-164. doi: 10.1016/j.ajic.2007.10.007
39. Seto WH, Tsang D, Yung RW, Ching TY, Ng TK, Ho M, et al.; Advisors of Expert SARS group of Hospital Authority. Effectiveness of precautions against droplets and contact in prevention of nosocomial transmission of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Lancet*. 2003;361(9368):1519-20. doi: 10.1016/s0140-6736(03)13168-6
40. Mirza SK, Tragon TR, Fukui MB, Hartman MS, Hartman AL. Microbiology for radiologists: how to minimize infection transmission in the radiology department. *Radiographics*. 2015;35:1231-44. doi: 10.1148/rg.2015140034
41. Crotty S, Cameron CE, Andino R. RNA virus error catastrophe: direct molecular test by using ribavirin. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98:6895-900. doi: 10.1073/pnas.111085598
42. Crotty S, Maag D, Arnold JJ, Zhong W, Lau JY, Hong Z, et al. The broad-spectrum antiviral ribonucleoside ribavirin is an RNA virus mutagen. *Nat Med*. 2000;6:1375-9. doi: 10.1038/82191
43. Pfeiffer JK, Kirkegaard K. A single mutation in polio-virus RNA-dependent RNA polymerase confers resistance to mutagenic nucleotide analogs via increased fidelity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100:7289-94. doi: 10.1000(12):7289-94
44. Pfeiffer JK, Kirkegaard K. Ribavirin resistance in hepatitis C virus replicon-containing cell lines conferred by changes in the cell line or mutations in the replicon RNA. *J Virol*. 2005;79:2346-55. doi: 10.1128/JVI.79.4.2346-2355.2005
45. Eckerle LD, Lu X, Sperry SM, Choi L, Denison MR. High fidelity of murine hepatitis virus replication is decreased in nsp14 exoribonuclease mutants. *J Virol*. 2007;81:12135-44. doi: 10.1128/JVI.01296-07
46. Eckerle LD, Becker MM, Halpin RA, Li K, Venter E, Lu X, et al. Infidelity of SARS-CoV Nsp14-exonuclease mutant virus replication is revealed by complete genome sequencing. *PLoS Pathog*. 2010;6:1000896. doi: 10.1371/journal.ppat.1000896

47. Day CW, Baric R, Cai SX, Frieman M, Kumaki Y, Morrey JD, et al. A new mouse-adapted strain of SARS-CoV as a lethal model for evaluating antiviral agents in vitro and in vivo. *Virology*. 2009;395:210-22. doi: 10.1016/j.virol.2009.09.023
 48. Gwaltney JM Jr. Virology and immunology of the common cold. *Rhinology*. 1985;23:265-71.
 49. Myint S, Johnstone S, Sanderson G, Simpson H. An evaluation of 'nested' RT-PCR methods for the detection of human coronaviruses 229E and OC43 in clinical specimens. *Mol Cell Probes*. 1994;8:357-64. doi: 10.1006/mcpr.1994.1052
 50. Sanchez CM, Jimenez G, Laviada MD, Correa I, Suñé C, Bullido MJ, et al. Antigenic homology among coronaviruses related to transmissible gastroenteritis virus. *Virology*. 1990;174:410. doi: 10.1016/0042-6822(90)90094-8
 51. Schmidt OW, Allan ID, Cooney MK, Foy HM, Fox JP. Rises in titers of antibody to human coronaviruses OC43 and 229E in Seattle families during 1975–1979. *Am J Epidemiol*. 1986;123:862. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a114315
 52. Spaan W, Cavanagh D, Horzinek MC. Coronaviruses: structure and genome expression. *J Gen Virol*. 1988;69:2939. doi: 10.1099/0022-1317-69-12-2939
-

Cómo citar este artículo:

Zaragoza-Martínez F, Lucho-Constantino GG, Barrales-Cureño HJ. Panorama de la situación actual con respecto al coronavirus. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2020;58 Supl 2: S152-163.