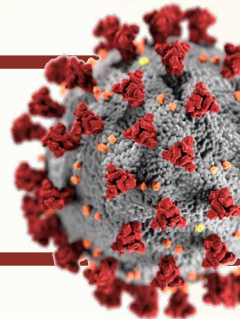


EDICIÓN
ESPECIAL 2020

COVID-19, LA PANDEMIA
QUE CAMBIÓ AL MUNDO



Entorno

REVISTA DE CONOCIMIENTO E INNOVACIÓN

UDLAP

SARS-COV-2: una visión MOLECULAR

udlap.mx



ISSN 2594-0147

Indizada en Latindex

UNIVERSIDAD DE LAS AMÉRICAS PUEBLA



UDLAP[®]

JENKINS GRADUATE SCHOOL

Maestrías

- **Administración de Empresas (MBA)**

RVOE: 20160808

- **Especialidad en Finanzas**

RVOE: 20160810

- **Especialidad en Mercadotecnia**

RVOE: 20160809

- **Gobernanza Global**

RVOE: 20170003

- **Finanzas**

RVOE: 20170311

- **Gestión y Liderazgo de Instituciones Educativas**

RVOE: 20170847

- **Defensa Fiscal**

RVOE: 20171134

- **Impuestos**

RVOE: 20171135



CDMX

PROGRAMAS DE **EDUCACIÓN CONTINUA**

www.udlapjenkins.mx

✉ informes@udlapjenkins.mx

☎ Tel.: (55) 47 47 62 89

📞 (+521) 222 577 38 29

f /udlapjenkinsgs

🐦 @udlapjenkinsgs

in UDLAP Jenkins Graduate School

Av. Paseo de la Reforma 180 · Piso 16 Col. Juárez, CDMX.



CONTENIDO

6. RELACIÓN ENTRE LOS INHIBIDORES DE LA PROTEASA 3CL^{PRO} DE SARS-COV Y SARS-COV-2

y su posible utilidad en el tratamiento de las infecciones COVID-19

► SARS-CoV and SARS-CoV-2 3CL^{PRO} related inhibitors and their possible utility in the treatment of COVID-19 infections.

Por: Jorge Luis Mejía-Méndez · Erwin Josuan Pérez-Cortés

PORTADA

SARS-CoV-2:
una visión molecular

► 40.

18. MATEMÁTICAS: INDISPENSABLES PARA EL CONTROL DE LA COVID-19

► Mathematics: indispensable for making appropriate decisions for the control of COVID-19

Por: Andreu Comas García

28. UNA MIRADA AL SARS-CoV-2 desde la nanomedicina

► A look at SARS-CoV-2 from nanomedicine

Por: Miguel A. Méndez-Rojas · Jessica A. Flood Garibay

40. SARS-CoV-2: UNA VISIÓN MOLECULAR

► SARS-CoV2: a molecular view

Por: María Fernanda Batiz-Sayavedra · Paola Méndez-Muñoz · Irene Vergara-Bahena Ana · Eugenia Ortega-Regules · José Daniel Lozada-Ramírez

56. FARMACOVIGILANCIA, TECNIVIGILANCIA Y HEMOVIGILANCIA: TAREAS IMPOSTERGABLES EN LA PANDEMIA

► Pharmacovigilance, technovigilance and hemovigilance: urgent tasks in the pandemic

Por: Lucila I. Castro Pastrana

74. SUGERENCIA DE IMPLEMENTACIÓN DE POLÍTICAS PÚBLICAS

oportunas en salud ante la pandemia de COVID-19

► Suggestion for the implementation of timely public health policies in the face of the COVID-19 pandemic

Por: Eduardo Lazcano-Ponce · Celia Alpuche Aranda



90. COVID-19 E INMUNONUTRICIÓN, LO QUE LA EVIDENCIA NOS ENSEÑA

► COVID-19 and immunonutrition, what the evidence teaches us

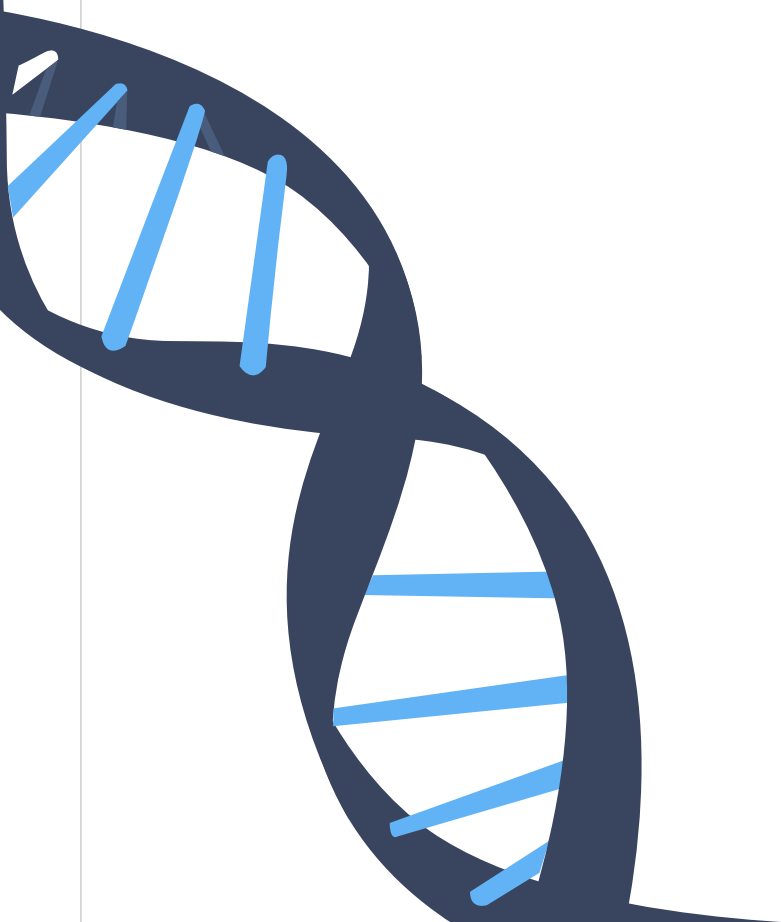
Por: Aracely Angulo-Molina · Erika Silva-Campa · Mónica A. Acosta-Elías

102. CONDICIONES PSICOSOCIALES Y SITUACIONALES

asociadas al estrés al inicio de la pandemia por COVID-19

► Socioeconomic and situational conditions associated with stress at the start of the COVID-19 pandemic

Por: Carlos C. Contreras-Ibáñez · Rubén Flores González · Vicenta Reynoso-Alcántara · Fernanda Pérez-Gay Juárez · Claudio Castro López · Liz Martínez



Entorno

UDLAP

REVISTA DE CONOCIMIENTO E INNOVACIÓN

PRESIDENCIA

José Ramón Valdés Parra

EDITOR GENERAL

Poliopetro Fortunato Martínez Austria

EDITORES INVITADOS DE ESTE NÚMERO ESPECIAL

Lucila I. Castro Pastrana
Miguel Ángel Méndez Rojas

CONSEJO EDITORIAL

Dirección Ejecutiva
Martín Alejandro Serrano Meneses
Decano de Investigación
y Posgrado

Secretaría Ejecutiva
Lorena Martínez Gómez
Directora general de Planeación y
Gestión Institucional

**Coordinación
Editorial**
Izraim Marrufo Fernández
Director de Comunicación

Editora Gráfica
Sonia Gisella
Aguirre Narváez
Profesora de la Licenciatura de
Diseño de Información Visual

Tecnologías de la Información
Fernando Thompson
de la Rosa
Director general de Tecnologías de
la Información

Biblioteca
María Elvia Catalina
Morales Juárez
Directora de
Bibliotecas

DISEÑO EDITORIAL
Andrea M. Flores Santaella
Marycarmen Romero Omaña

CORRECCIÓN DE ESTILO
Aldo Chiquini Zamora
Andrea Garza Carbajal

FOTOGRAFÍAS
www.shutterstock.com

COMITÉ EDITORIAL

EDITORES ASOCIADOS

Artes y Humanidades
Enrique Ajuria Ibarra

Ciencias
Miguel Ángel Méndez Rojas

Ciencias Sociales
Leandro Rodríguez Medina

Ingeniería e Innovación
Aurelio López Malo Vigil

Negocios y Economía
Raúl Bringas Nostti

MIEMBROS DEL COMITÉ EDITORIAL

Ileana Azor Hernández
Universidad de las Américas Puebla

Antonio Alcalá González
Tecnológico de Monterrey

Cecilia Anaya Berrios
Universidad de las Américas Puebla

Jorge Gamaliel Arenas Basurto
Universidad de las Américas Puebla

Lucila Castro Pastrana
Universidad de las Américas Puebla

Miguel Doria
UNESCO

Jorge Alberto Durán Encalada
Universidad de las Américas Puebla

Alexander James Hope
Universidad Autónoma de Madrid

Juan Enrique Martínez-Legaz
Barcelona Graduate School of Economics

Raúl Mújica García
Instituto Nacional de Astrofísica,
Óptica y Electrónica

René Reyes Mazzoco
Universidad de las Américas Puebla

Ulises Sandal Ramos Koprivitz
Universidad de las Américas Puebla

Manuel Francisco Suárez Barraza
Universidad de las Américas Puebla

María Luisa Torregrosa y Armentia
Facultad Latinoamericana de
Ciencias Sociales

ENTORNO UDLAP, Año 4, núm. Especial, julio 2020, es una publicación cuatrimestral editada por la Fundación Universidad de las Américas, Puebla. Exhacienda Santa Catarina Mártir s/n, San Andrés Cholula, Puebla, C. P. 72810. Tel.: 222 229 20 00. www.udlap.mx, revista.entornoudlap@udlap.mx
Editor responsable: Poliopetro Fortunato Martínez Austria. Reserva de Derechos al Uso Exclusivo núm. 04-2018-070912041700-102, ISSN: 2594-0147, ambos otorgados por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Licitud de Título y Contenido núm. 16817, otorgado por la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas de la Secretaría de Gobernación. Impresa en los Talleres de la Universidad de las Américas Puebla, Exhacienda Santa Catarina Mártir s/n, San Andrés Cholula, Puebla, C. P. 72810.

Los artículos, así como su contenido, su estilo y las opiniones expresadas en ellos, son responsabilidad de los autores y no necesariamente reflejan la opinión de la UDLAP.

«Esta revista se publica bajo licencia de Creative Commons Atribución-No comercial-Compartir Igual 4.0 Internacional. CC BY-NC-SA 4.0» <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>



Los artículos publicados en Entorno UDLAP se someten a revisión por pares, en el sistema de «doble ciego», es decir que los árbitros no conocen el nombre de los autores del texto que revisan, ni los autores los nombres de quienes lo revisan. La responsabilidad del contenido de los artículos corresponde exclusivamente a los autores, y no necesariamente refleja la postura de los editores, miembros del consejo y comité editoriales o de la Universidad de las Américas Puebla.

SIMBOLOGÍA / SECCIÓN

 AUTOR INTERNO

 AUTOR EXTERNO

UDLAP®

EDITORIAL

La actual pandemia encontró a la humanidad armada con un vasto conocimiento científico y avances tecnológicos sin precedente y, a pesar de ello, inerte ante la carencia de opciones específicas para el diagnóstico, tratamiento y/o la prevención de la enfermedad respiratoria aguda COVID-19.

A medio año de haberse notificado el primer conglomerado de casos en la ciudad de Wuhan, China, aún no existe un tratamiento específico, ni vacuna aprobada contra la COVID-19. Sin embargo, el mundo se ha convertido en un gran laboratorio y la enorme cantidad de iniciativas e investigaciones que están en marcha auguran una pronta solución.

Los gestos de solidaridad también han encabezado la lucha contra la pandemia ya que no sólo el ámbito sanitario ha sido trastocado y expuesto en sus fortalezas y limitaciones, sino también las partes económicas, industriales, políticas, educacionales, así como las estructuras sociales y muchas otras áreas de nuestra sociedad que se han visto sacudidas.

La manera de generar y comunicar el conocimiento se aceleró en estos seis meses, lo que ha permitido trasladar a la población el constante y genuino anhelo de los científicos, tecnólogos y analistas por contribuir. Aunque mucho se han estudiado las tendencias en consumo de información y noticias por parte de la población, la pandemia se ha convertido en un gran reto porque el comportamiento de la gente ha puesto en evidencia que la información no ha llegado o no se ha adaptado a las necesidades y creencias de cada subgrupo poblacional: cada día ganan terreno las noticias falsas y la desinformación, por lo que es tarea de todos informarnos para compartir el conocimiento a otros de manera responsable y sin juicios ni prejuicios. La mutua educación con empatía, solidaridad y compañerismo contribuirá a una verdadera apropiación social del conocimiento y hará que la prevención de contagios se vuelva una causa común.

Entorno UDLAP se suma a este esfuerzo global por compartir información veraz, en un lenguaje claro y accesible, que permita a la población en general conocer y comprender mejor desde distintas visiones y disciplinas cómo es que esta enfermedad se originó, qué es lo que se está haciendo para atenderla y cuáles son los retos que debemos resolver para conseguir tratamientos efectivos que nos permitan controlarla.

En este número se conglomeraron a las voces de especialistas en varias áreas de las ciencias naturales, exactas y sociales, para que nos compartieran un poco sobre cómo perciben los impactos y repercusiones de la pandemia desde sus trincheras académicas y personales. Creemos que estas opiniones expertas nos ofrecen una cosmovisión útil y enriquecedora, muy necesaria, actual y pertinente en estos tiempos.

Asimismo, para la presente publicación se conjugó la creatividad de los autores de los artículos, con el compromiso de los árbitros para conformar con celeridad un cúmulo de conocimiento multidisciplinario con un equilibrio entre su aporte a la comunidad científica como a la población general. Iniciamos con una visión molecular que nos comparten Jorge Luis Mejía-Méndez y Erwin Josuan Pérez-Cortés sobre el desarrollo de inhibidores moleculares de proteasas y agentes antivirales como la hidroxiclороquina, como alternativas para el tratamiento de la enfermedad. De ahí nos movemos a la contribución de Andreu Comas García, experto epidemiólogo, quien nos habla de la necesidad de desarrollo de modelos matemáticos de fenómenos complejos como éste y que nos comparte su experiencia en el uso de dichos modelos para predecir y comprender el curso de una pandemia que afecta las vidas de millones de personas en escala global. Posteriormente, y moviéndonos a la nanoescala, Jessica Flood Garibay y Miguel Ángel Méndez Rojas nos explican las características del virus desde la perspectiva de la nanociencia y la nanotecnología, y los esfuerzos en proceso para desarrollar métodos diagnósticos y tratamientos empleando plataformas nanoestructuradas. Luego, y manteniéndonos en esa diminuta escala dimensional, Ana Eugenia Ortega Regules, José Daniel Lozada y sus colaboradores, nos describen al virus SARS-CoV-2 desde sus as-

pectos evolutivos, genéticos y biomoleculares. Posterior a ello, y ya que el desarrollo, producción y uso de nuevos fármacos pueden traer consecuencias en la salud humana a partir de la aparición de efectos adversos o interacciones medicamentosas, el papel central de la farmacovigilancia, la tecnovigilancia y la hemovigilancia es discutido de forma precisa y clara por Lucila Castro Pastrana. Más adelante, basados en los conocimientos que nos da la comprensión molecular de la enfermedad, el desarrollo de métodos diagnósticos y de tratamiento y la capacidad predictiva de los modelos matemáticos, Eduardo Lazcano Ponce y Celia Alpuche Aranda nos comparten, en un artículo invitado, la necesidad del desarrollo de políticas públicas eficientes y apropiadas para enfrentar ésta y otras pandemias que puedan venir. Casi para terminar, y dado que el estado de salud de un individuo puede influir de forma notable en cómo desarrollará o enfrentará la enfermedad, el papel de la inmunonutrición es discutido de forma puntual y profesional por Aracely Angulo Molina. Finalmente, para ayudarnos a comprender los efectos psicosociales originados por la pandemia en el mundo, el grupo del grupo de Carlos C. Contreras Ibáñez nos platica sobre los efectos de esta enfermedad en los niveles de estrés y las condiciones socioeconómicas en la sociedad mexicana, en el marco de la encuesta global COVIDiStress.

Agradecemos profundamente la participación de todos los colaboradores en este número especial, expertos de instituciones como la Universidad de Sonora, la Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, la Universidad Veracruzana, la Universidad de California, la Universidad de McGill, la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, el Instituto Nacional de Salud Pública y la Universidad de las Américas Puebla, por la pronta respuesta y excelente disposición para contribuir a pesar de encontrarnos todos en una situación excepcional por el aislamiento necesario y el traslado de nuestras actividades profesionales del trabajo hacia nuestros hogares: ¡gracias por compartir sus enriquecedores puntos de vista!

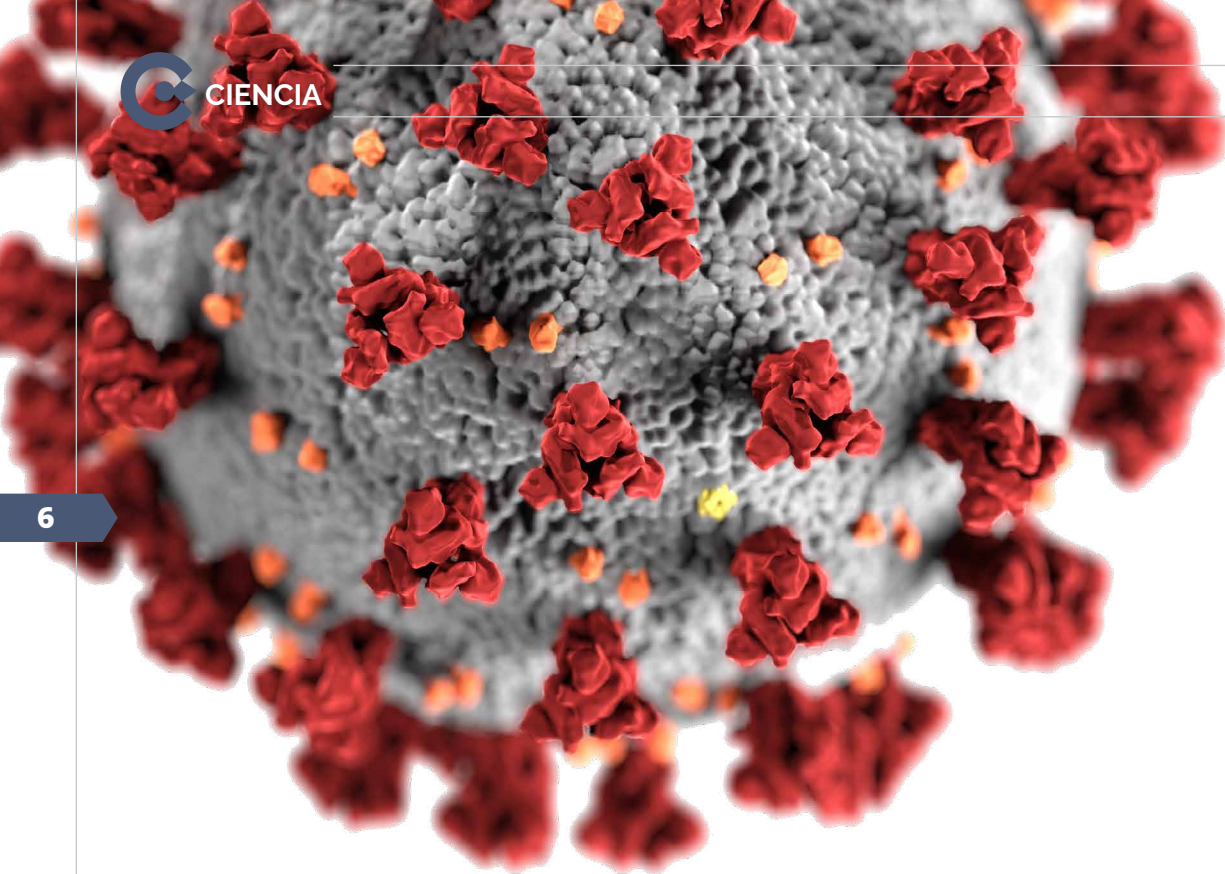
Extendemos también un agradecimiento muy especial a los colegas de diversas instituciones, del Instituto Nacional de Medicina Genómica, la Universidad de Sonora, la Universidad Autónoma de Zacatecas, el Centro de Investigación Biomédica de Oriente del IMSS, la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla y de la Universidad de las Américas Puebla, que fungieron como árbitros de los artículos publicados en este número especial. Su compromiso, prontitud y meticoloso análisis enriqueció enormemente los trabajos que aquí se presentan. Esperamos que los lectores disfruten de este número especial.

Dra. Lucila I. Castro Pastrana

Dr. Miguel Ángel Méndez-Rojas

*Departamento de Ciencias Químico-Biológicas
Universidad de las Américas Puebla*

**Editores invitados
Número especial COVID-19**



► SARS-CoV and SARS-CoV-2 3CL^{pro} related inhibitors and their possible utility in the treatment of COVID-19 infections.

RELACIÓN

ENTRE LOS INHIBIDORES DE LA PROTEASA 3CL^{PRO} DE SARS-CoV Y SARS-CoV-2 Y SU POSIBLE UTILIDAD EN EL

TRATAMIENTO

DE LAS INFECCIONES COVID-19.

Por:  Jorge Luis Mejía-Méndez¹ • Erwin Josuan Pérez-Cortés²



Mejía-Méndez J. L. y Pérez-Cortés E. J. (2020). Relación entre los inhibidores de la proteasa 3CL^{pro} de SARS-CoV y SARS-CoV-2 y su posible utilidad en el tratamiento de las infecciones COVID-19. Entorno UDLAP, edición especial.

 Recibido: 5 de mayo de 2020  Aceptado: 29 de mayo de 2020

RESUMEN

La replicación y maduración viral de los coronavirus está condicionada por las proteasas PL^{pro} y 3CL^{pro}, respectivamente. El diseño de agentes terapéuticos con actividad inhibitoria de dichas estructuras comenzó durante las infecciones por SARS-CoV (2002) y MERS-CoV (2012). Sin embargo, a finales de 2019 se identificó un nuevo coronavirus denominado SARS-CoV-2, el cual ha sido responsable de una alta tasa de mortalidad a nivel global como consecuencia de la escasez de tratamientos específicos. De esta manera, y gracias a los avances respecto al entendimiento del ciclo de infección, replicación viral y homología con SARS-CoV, múltiples investigaciones alrededor del mundo se han enfocado en retomar la información correspondiente sobre moléculas con potencial inhibitorio, especialmente aquellas dirigidas a la proteasa 3CL^{pro}. El progreso realizado en años pasados puede ser de utilidad para el seguimiento terapéutico de la población afectada por la infección COVID-19.

PALABRAS CLAVE

COVID-19 • SARS-CoV-2 • SARS-CoV • Inhibidores de proteasa • 3CL^{pro}

ABSTRACT

Proteases are indispensable for the viral life cycle and essential role in viral replication and maturation. Protease inhibitors design started during SARS-CoV (2002) and MERS-CoV (2012) infections. Unfortunately, at the end of 2019 a new coronavirus was identified as SARS-CoV-2, which has been responsible for a high mortality rate globally as a consequence of the lack of specific treatment. Therefore, the advances in the understanding of the cycle of infection and viral replication obtained in the past, has been useful on multiple investigations around the world which are focused on retaking the existing information on molecules with inhibitory potential, especially targeting protease 3CL^{pro} as a result of its high homology with SARS-CoV. The progress made in past years can be useful for therapeutic monitoring of the population affected by the COVID-19 infection.

KEY WORDS

COVID-19 • SARS-CoV-2 • SARS-CoV • Protease inhibitors • 3CL^{pro}

INTRODUCCIÓN

Ante un brote viral, es importante establecer rápidamente si éste es causado por un virus nuevo o previamente conocido, ya que esto ayuda a decidir qué enfoques y acciones son más apropiados para detectar el agente causal, controlar su transmisión y limitar las posibles consecuencias de la epidemia. La evaluación de la novedad del virus también tiene implicaciones para definir las prioridades de su investigación en áreas como virología y salud pública. Por lo tanto, se requiere implementar una serie de medidas como las que propone la «Organización Mundial de la Salud» (OMS) destinadas a cuatro áreas críticas, por ejemplo: prepararse y estar listo; detectar, proteger y tratar; reducir la transmisión y finalmente, innovar y aprender (Gorbalenya *et al.*, 2020). El 31 de diciembre de 2019, se identificaron 27 casos de neumonía de etiología desconocida en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei en China cuya población supera los once millones de personas. Estos pacientes se presentaron con síntomas clínicos de tos seca, disnea y fiebre. Los casos se vincularon al mercado alimentos marinos de la misma ciudad, el cual comercializa pescado y una variedad de especies de animales vivos, incluidas aves de corral, murciélagos, marmotas y serpientes (Smith y Judd, 2020). El 7 de enero de 2020, las autoridades sanitarias chinas confirmaron que este grupo estaba asociado con un nuevo coronavirus, 2019-nCoV. Posteriormente, el virus pasó a llamarse SARS-CoV-2, puesto que es similar al virus causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) mientras que su infección se denominó COVID-19 (Sohrabi *et al.*, 2020).

Hasta el 27 de mayo de 2020, como parte de su reporte, la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2020) dio a conocer que las infecciones a nivel global por SARS-CoV-2 confirmadas son 5,488,825 mientras que 349,095 casos han terminado en muerte. La preocupación y emergencia internacional de dichas cifras han llevado a la comunidad científica al desarrollo de múltiples investigaciones que impulsen el entendimiento estructural del nuevo coronavirus con el objetivo de diseñar nuevos fármacos y/o considerar los ya existentes para el tratamiento de las infecciones COVID-19, ya sea a nivel del sistema inmunitario humano o en el bloqueo de



31 de diciembre de 2019, se identificaron 27 casos de neumonía de etiología desconocida en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei en China



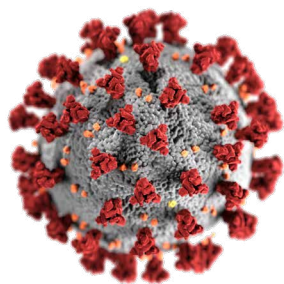
El 7 de enero de 2020, las autoridades sanitarias chinas confirmaron que este grupo estaba asociado con un nuevo coronavirus, 2019-nCoV



27 de mayo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2020) dio a conocer que las infecciones a nivel global confirmadas son 5,488,825



349,095 casos han terminado en muerte



**LOS CORONAVIRUS
(CoV) SON UN GRUPO
DIVERSO DE VIRUS
PERTENECIENTES
A LA FAMILIA
CORONAVIRIDAE
SUBFAMILIA
ORTHOCORONAVIRINAE.**

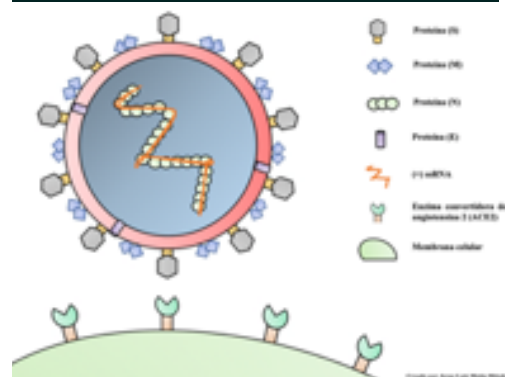
las vías de señalización celular necesarias para la replicación del virus (Wu *et al.*, 2020). De esta manera, se han determinado distintos blancos terapéuticos, en SARS-CoV-2 como, por ejemplo, los inhibidores de la proteasa 3CL^{pro}, de la cual ya se han obtenido avances significativos durante el estudio de las infecciones por SARS-CoV en años pasados y se ha caracterizado por ser un dominio catalítico altamente conservado y fundamental en el mecanismo de replicación de los coronavirus (Liu *et al.*, 2005). Por ello, su inhibición representa una línea extensa de resultados innovadores que con los análisis correspondientes pueda ser de utilidad para enfrentar la pandemia vivida hasta el momento en el que se escriben estas palabras. Por lo tanto, a continuación, se presenta una revisión bibliográfica sobre el diseño de nuevos agentes terapéuticos especialmente los dirigidos hacia la proteasa viral principal 3CL^{pro} de SARS-CoV-2 así como su relación con estudios, ya realizados, con el mismo propósito durante el brote de SARS-CoV en 2002.

DESARROLLO

Los coronavirus (CoV) son un grupo diverso de virus pertenecientes a la familia *Coronaviridae* subfamilia *Orthocoronavirinae*. Estructuralmente son virus esféricos de 100-160 nm de diámetro, con envoltura y contienen ARN monocatenario (ssRNA) de polaridad positiva de entre 26 y 32 kilobases de longitud (Organización Mundial de la Salud, 2020; Lv *et al.*, 2020). Según las características del serotipo y genoma, la subfamilia de coronavirus se divide en cuatro géneros: α , β , γ y δ . Hay seis tipos de coronavirus que se sabe que infectan a los humanos, incluidos 229E, NL63, OC43, HKU1, MERS-CoV y SARS-CoV. El nuevo coronavirus aislado del tracto respiratorio inferior de pacientes con neumonía no identificada en Wuhan es un nuevo tipo de coronavirus (SARS-CoV-2) que pertenece al género β (Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias, 2020; Deng *et al.*, 2020). Su identificación fue rápida puesto que las investigaciones moleculares ya realizadas durante el brote de síndrome respiratorio agudo grave (SARS) ocasionada por SARS-CoV en 2003 facilitaron evidenciar el alto porcentaje de homología en su secuencia genética (Zhang *et al.*, 2020).

En cuanto a su análisis genómico y proteómico se ha evidenciado que SARS-CoV-2 codifica aproximadamente 25 proteínas necesarias para llevar a cabo la infección en humanos y consecuentemente, su replicación (Parks y Smith, 2020). Asimismo, el genoma del nuevo coronavirus es similar a otros de la misma familia pues está conformado por al menos diez marcos de lectura abiertos (ORFs, por sus siglas en inglés) de los cuales algunos son necesarios para la expresión de poliproteínas involucradas en la formación del complejo replicasa-transcriptasa (RTC, por sus siglas en inglés) cuyo objetivo es favorecer el ensamblaje de proteínas virales en el organismo infectado. No obstante, también codifican proteínas que a pesar de ser consideradas como no esenciales para la replicación, se ha demostrado que confieren cierta ventaja en cuanto a la sobrevivencia del virus en sistemas *in vivo* (Malik, 2020; Sawicki *et al.*, 2005; Lee y Treanor, 2016). Por otra parte, investigaciones pasadas han demostrado que la mayoría de los CoV requieren de al menos cuatro proteínas estructurales para producir una partícula viral estructuralmente completa (ver figura 1), lo que sugiere que algunos CoV pueden codificar proteínas adicionales con funciones compensatorias superpuestas en el ciclo de replicación del virus.

Figura 1. Proteínas estructurales de la partícula viral SARS-CoV-2 y unión de la proteína (S) a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ace2, por sus siglas en inglés) (elaboración propia con información de Malik, 2020).



De esta manera, las proteínas estructurales comúnmente reportadas por su importancia estructural son las siguientes: S (espiga), M (matriz), E (envoltura) y N (nucleocápside). Cada una de ellas cuenta con características y propiedades distintivas (ver tabla I) que son reconocidas durante el ciclo de infección de SARS-CoV-2 (Tilocca *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 2020). Inicialmente, es crucial considerar que la infección COVID-19 está condicionada por la expresión de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2, por sus siglas en inglés) misma que es altamente expresada en la superficie extracelular de distintos órganos como los pulmones, cerebro, corazón, riñones e intestino, lo que a su vez explicaría la fisiopatología sistémica de otros coronavirus (Li *et al.*, 2020; Hamming *et al.*, 2004). Por consiguiente, la subunidad S1 de la proteína viral (S) es el segmento responsable de la unión al receptor ACE2 garantizando la entrada celular de de SARS-CoV-2 en el huésped (Lu *et al.*, 2020; Li *et al.*, 2019). De manera simultánea, la subunidad S2 es activada por la TMPRSS2 (proteasa transmembrana de serina 2 asociada a la superficie del huésped). Juntas, estas acciones dan como resultado la fusión completa de la membrana viral y la liberación del genoma de ARN en el citoplasma de la célula

la huésped. Posteriormente, la maquinaria celular de traducción del huésped es secuestrada para la síntesis de las poliproteínas y proteasas virales esenciales. De las cuales, las poliproteínas (PP1a y PP1ab) se dividen en 16 proteínas efectoras no estructurales mediante las proteasas 3CL^{pro} y PL^{pro}, lo que les permite formar el complejo de replicación junto con la ARN polimerasa dependiente de ARN, el cual es necesario para cumplir dos funciones: (i) replicar el genoma completo de ARN y (ii) generar las plantillas individuales de mRNA subgenómico requeridas para la traducción de las proteínas estructurales y accesorias virales (Chen *et al.*, 2020). Las nuevas estructuras proteicas recién sintetizadas son transferidas desde el retículo endoplasmático al aparato de Golgi, donde se ensamblan los nuevos viriones (Fehr y Perlman, 2015). Finalmente, los viriones maduros de SARS-CoV-2 se exocitan y se liberan de la célula huésped al ambiente para repetir el ciclo de infección. En este contexto y dentro de los últimos meses, por motivo del desafío global de la pandemia COVID-19, la prioridad de diversos laboratorios de investigación se ha enfocado en identificar compuestos químicos que interfieran con la traducción de las proteínas virales del nuevo coronavirus (Amrane *et al.*, 2020;

PROTEÍNA ESTRUCTURAL	CARACTERÍSTICAS Y PROPIEDADES
Espiga (S)	Estructura con peso molecular aproximado de 150 kDa. Su ensamblaje en homotrímeros en la superficie del virus asemeja a un «pico» y pertenece a la clasificación I de proteínas de fusión. Cuenta con dos dominios funcionales, S1 (facilita la unión al receptor) y S2 (funge como soporte estructural), respectivamente.
Matriz (M)	Estructura con peso molecular aproximado de 25-30 kDa. Cuenta con tres dominios transmembranales que mantienen la curvatura morfológica característica de los coronavirus y se encuentra unida a la nucleocápside.
Envoltura (E)	Estructura con peso molecular aproximado de 8-12 kDa. Se ha identificado por ser una proteína transmembrana que asemeja la actividad de un canal iónico posiblemente necesario para la patogénesis de SARS-CoV-2. Además, es fundamental para el ensamblaje del virión y liberación del material genético.
Nucleocápside (N)	Participa en el empaquetamiento del genoma viral al interactuar directamente con la proteína M y nsp3, el cual es uno de los componentes que favorecen su unión al complejo replicasa-transcriptasa (RTC).

Tabla 1. Características y propiedades distintivas de las proteínas estructurales de SARS-CoV-2: espiga (S), M (matriz), E (envoltura) y N (nucleocápside) (elaboración propia con información de Rabaan *et al.*, 2020).

Smith y Smith, 2020; Lee y Treanor, 2016). De ahí que uno de los blancos estructurales bajo investigación es la proteasa 3CL^{pro} (Zhavoronkov *et al.*, 2020).

● Proteasas y sus inhibidores

Las proteasas son enzimas cuya actividad es responsable de la hidrólisis de péptidos mediante diferentes mecanismos moleculares, criterio por el cual se clasifican en distintas sub-familias: aspartato, serina, treonina, cisteína, ácido glutámico y metaloproteasas, respectivamente. En la actualidad, un gran número de estas moléculas han sido identificadas, cuyas funciones biológicas son muy diversas, interviniendo en procesos muy dispares. En el caso concreto de agentes infecciosos como los virus, las proteasas permiten la maduración de proteínas víricas a partir de los productos de la traducción de su ARN mensajero, confiriéndoles a las proteínas hidrolizadas su capacidad funcional (Fernández-García, 2015). Su actividad proteolítica puede ser regulada y/o bloqueada en casos de actividad exacerbada mediante inhibidores de proteasas (IPs). Los cuales constituyen importantes herramientas de la naturaleza pues se presentan en múltiples formas (por ejemplo tejidos de animales, plantas y microorganismos) y en diversos procesos fisiológicos normales, al igual que en aquellos de carácter patológico (Cotabarren, 2019).

El diseño de medicamentos a partir de estas estructuras considera las siguientes clasificaciones: (i) inhibidores, que imitan sustratos peptídicos naturales, (ii) e inhibidores basados en moléculas pequeñas obtenidos de modificaciones químicas de IPs existentes que posteriormente son evaluados por técnicas de cribado virtual considerando su estabilidad en términos de su energía mínima libre posible (Khanna *et al.*, 2019). Desafortunadamente, lleva a muchos investigadores a dedicar innumerables horas a la identificación de compuestos biológicamente activos que después resultan inactivos (Berry *et al.*, 2015).

● Relación entre los inhibidores de la proteasa 3CL^{pro} de SARS-CoV y SARS-CoV-2

La proteasa 3CL^{pro}, también conocida como M^{pro}, es la enzima principal que se requiere para la maduración proteolítica del coronavirus al participar en la escisión de las poliproteínas PP1a y PP1ab. Recordando que otras

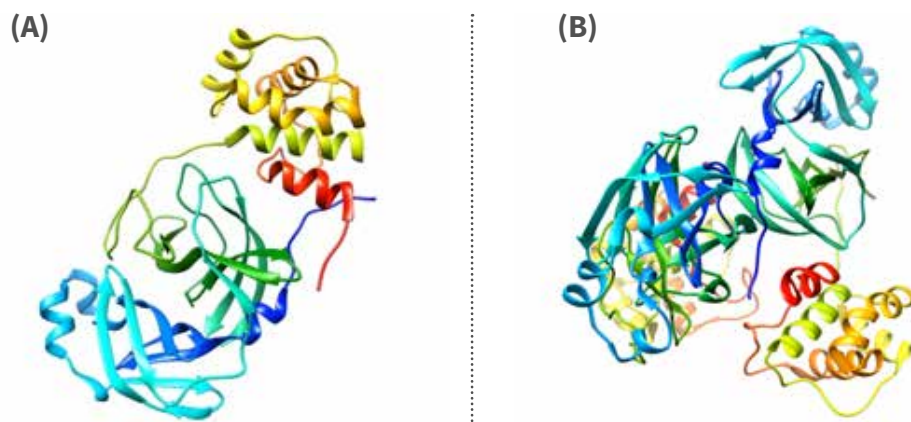
proteínas funcionales como la ARN polimerasa, la endoribonucleasa y la exoribonucleasa se generan mediante la escisión de dichos péptidos. Por lo tanto, las investigaciones referenciadas demuestran que utilizar a la enzima 3CL^{pro} como blanco terapéutico inhibirá la maduración viral y mejorará la respuesta inmune innata del huésped contra COVID-19. Estas hipótesis no habrían sido posibles sin la obtención de la primera estructura cristalina de la proteasa 3CL^{pro} de la cual, inicialmente se reveló que cuenta con tres dominios, pero hay un dominio α -helicoidal adicional que está involucrado en la dimerización de esta misma, mecanismo necesario para su actividad catalítica (Zhang *et al.*, 2020). Adicionalmente, como parte de la investigación realizada por Dai *et al.* (2020) se evidenció que los sitios activos de la proteasa en cuestión son clasificados como S1', S1, S2 y S4, respectivamente, así como la similitud en cuanto a su alta conservación con otros coronavirus como SARS-CoV y MERS-CoV (Chen *et al.*, 2020; Kumar *et al.*, 2016).

El diseño de las moléculas con actividad anti-CoV, surgió para el tratamiento contra los coronavirus HCoV-NL63, por motivo de la severidad de su infección pues repercuten gravemente en el tracto respiratorio superior y, a veces, inferior (Galante *et al.*, 2016). Sin embargo, no se le dio la prioridad necesaria a continuar las investigaciones correspondientes, a pesar de contar con avances significativos en el estudio de compuestos con tal bioactividad. Por ejemplo, los avances en la elucidación de la estructura cristalina de 3CL^{pro} permitieron que durante la síntesis de las primeras sustancias con actividad inhibitoria -específicamente en SARS-CoV- de la proteasa, se considerara grupos funcionales como el aceptor de Michael, epóxidos y cetonas con la capacidad de unirse irreversiblemente con el sitio activo de la proteasa (Akaji *et al.*, 2008). No obstante, fue hasta noviembre de 2002, en que se documentó el primer caso conocido de síndrome respiratorio agudo severo (SARS, por sus siglas en inglés) en Foshan, China, que resurgió la necesidad de contar con medicamentos en específico contra las infecciones por coronavirus puesto que, a partir de esa fecha, surgieron nuevos casos en la región continental del mismo país y posteriormente la infección comenzó a propagarse a Hong Kong y de allí



**SARS-CoV-2
CODIFICA
APROXIMADAMENTE
25 PROTEÍNAS
NECESARIAS PARA
LLEVAR A CABO
LA INFECCIÓN
EN HUMANOS Y
CONSECUENTEMENTE,
SU REPLICACIÓN
(PARKS Y
SMITH, 2020).**

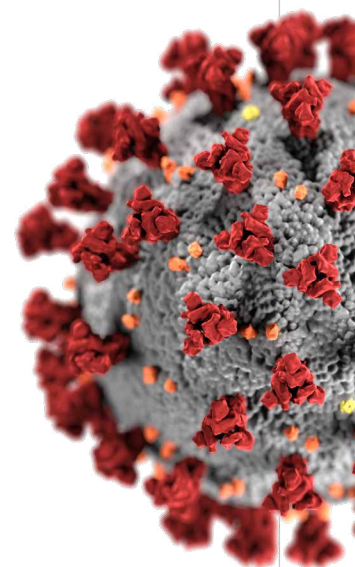
Figura 2. (A) Proteasa 3CL^{pro} de SARS-CoV-2 en su forma apo y (B) Proteasa 3CL^{pro} de SARS-CoV (Elaboración propia con ayuda de Chimera versión 1.14 e información de Zhang et al., 2020; Yang et al., 2003). Las estructuras presentadas se obtuvieron de Protein Data Bank (PDB ID: 6M03 y 1UJ1, respectivamente).

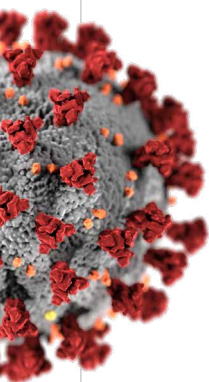


a Vietnam, Canadá y otros países. Ante la urgencia de determinar el agente causal, la OMS estableció una red de laboratorios que a través de un notable esfuerzo lograron la identificación de un nuevo coronavirus en esa fecha y se procedió a denominarlo SARS-CoV. El conocimiento adquirido durante y al finalizar la pandemia SARS-CoV en 2003, dio pauta para continuar con el análisis de sustancias, que bien pueden ser de distinta naturaleza (p.e. moléculas sintéticas y/o de origen natural), con la capacidad de mitigar la tasa de infección por SARS-CoV donde uno de los blancos terapéuticos específicos fue la proteasa 3CL^{pro} (Pillaiyar et al., 2016). De la cual, la evidencia consultada demuestra que al ser un coronavirus del género beta, el mecanismo de replicación e infección es similar al establecido para SARS-CoV-2 (de Wit et al., 2016).

Por ello, Hall Jr., y Ji (2020) mediante modelos *in silico*, analizaron el porcentaje de similitud existente entre la proteasa viral principal (3CL^{pro}) de SARS-CoV-2 y su semejante SARS-CoV, demostrando que su alineación estructural presenta un 98% de homología (ver figura II). De la misma manera, ul Qamar et al. (2020) a través de la construcción de un modelo 3D evidenciaron la homología de la proteasa 3CL^{pro} entre SARS-CoV-2 y otros coronavirus. Sus resultados demostraron que la similitud de dicha estructura con los coronavirus MERS-CoV, HCoV y BCoV es de 87.00%, 90.00% y 90.00%, respectivamente.

Por otra parte, Macchiagodena et al. (2020) señalaron que existen ciertas diferencias en la estructura de 3CL^{pro} entre SARS-CoV-2 y SARS-CoV, específicamente en doce aminoácidos del sitio activo de la proteasa. A pesar de ello, llevaron a cabo una serie de estudios por acoplamiento molecular que les permitió elucidar la similitud en cuanto a la unión específica de sustratos, especialmente de inhibidores no-covalentes. Por consiguiente, examinaron 93 ligandos 3CL^{pro} utilizando diagramas de correlación entre los coronavirus mencionados y de esta manera, evidenciaron que la energía libre de unión entre los ligandos y la proteasa de SARS-CoV sugiere compuestos útiles para aquellos estudios destinados al diseño de moléculas contra la proteasa principal de SARS-CoV-2. Por lo tanto, en la tabla II se presenta una lista de moléculas diseñadas y evaluadas en modelos *in silico* ante la proteasa 3CL^{pro} con la finalidad de demostrar parte de los avances realizados en el área bioinformática de los cuales es relevante considerar que tres de ellos -remdesivir, saquinavir y darunavir- cuentan con la aprobación por la FDA debido a su actividad biológica ya demostrada. Sin embargo, se hace hincapié en considerar que los ensayos con este tipo de herramientas no garantizan necesariamente que la molécula diseñada presente su actividad en modelos *in vivo* y que, en general, la eficacia farmacológica y recomendaciones a seguir tendrán que estar sujetas a investigaciones futuras para evaluar su seguridad y evitar la probabilidad de que el virus desarrolle resistencia (Chen et al., 2020; International Pharmaceutical Federation, 2020).





NOMBRE DEL COMPUESTO	
Diosmina	Remdesivir
Hesperidina	Saquinavir
MK-3207	Darunavir
Dihidroergocristina	Disulfiram
Bolazina	Irinotecan
R228	Lumacaftor
Ditercalinium	Velpatasvir
Etopósido	Eluxadolina
Tenipósido	Ledipasvir
UK-432097	Atazanavir
Simeprevir	Amprenavir
Indinavir	Derivados de flavonoides y cumarinas

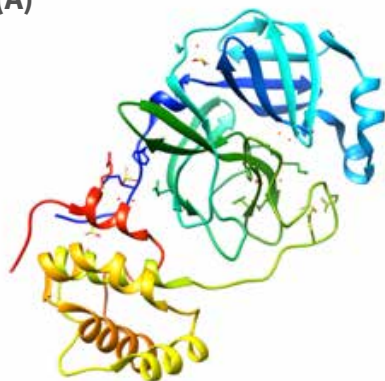
Tabla 2. Compuestos analizados con blanco terapéutico 3CL^{pro} (elaboración propia con información de Lobo-Galo *et al.*, 2020; Calligari *et al.*, 2020).

Por otra parte, ante la necesidad de contar con métodos rápidos y eficaces para determinar la inhibición de la actividad enzimática de 3CL^{pro}, Liu *et al.* (2005) implementaron análisis complementarios como lo es la transferencia de energía de resonancia de Förster (FRET, por sus siglas en inglés) utilizando un grupo cromóforo donador y otro aceptor a 320 nm (longitud de onda de excitación) y 425 nm (longitud de onda de emisión) para averiguar el potencial anti-SARS-CoV de un conjunto de moléculas. A pesar de que sus resultados fueron amplios por la cantidad de sustancias que evaluaron, demostraron que, por este método, el fármaco hexaclorofeno y sus derivados (por ejemplo MFCD00020139, MFCD00152965, MFCD00437158, entre otros) tienen la capacidad de inhibir a la proteasa 3CL^{pro} con una potencia mucho mayor que otros fármacos también evaluados como triclosan y nelfinavir, respectivamente. A partir del mismo fundamento, Jin *et al.* (2020) con modelos *in silico* analizaron un poco más de 10,000 compuestos, entre los cuales se encuentran desde medicamentos aprobados por la FDA -disulfiram y carmofur, específicamente- hasta moléculas de origen sintético y natural consideradas como «candidatos» pues continúan siendo evaluadas en fases clínicas (eb-selen, shikoni-na, tideglusib, PX-12, entre otros) (ver figura III). De la misma forma, emplearon espectroscopia de masas con el objetivo de determinar el potencial inhibitorio de los fármacos an-

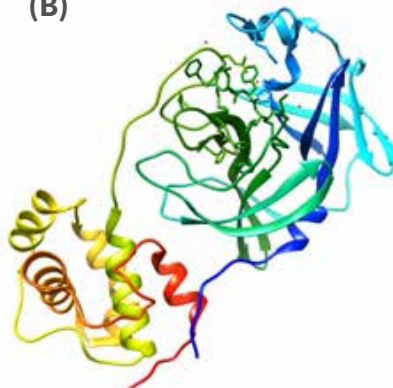
teriormente mencionados, y de un nuevo inhibidor denominado N3, el cual fue diseñado por el mismo grupo de investigación en publicaciones pasadas ante infecciones por SARS-CoV y MERS-CoV. Como parte de los resultados, se reportó que PX-12 y carmofur se unen covalentemente a la proteasa 3CL^{pro} de SARS-CoV-2 mientras que el candidato eb-selen sólo modificó parcialmente a la proteasa por interacciones no-covalentes. Por otra parte, los análisis cinéticos desarrollados les permitieron elucidar el mecanismo inhibitorio de N3, evidenciando su unión irreversible en dos etapas a la proteasa 3CL^{pro} (ver figura II). Por ello, los autores del mismo estudio decidieron comprobar los resultados obtenidos a diferentes concentraciones de manera *in vitro* utilizando células Vero E6-infectadas por SARS-CoV-2. El bloqueo de la replicación viral fue analizado a través de RT-PCR, la cual, es importante señalar, es uno de los estándares de oro en el diagnóstico de las infecciones virales como COVID-19 (Barrera *et al.*, 2016; Li *et al.*, 2020; Organización Mundial de la Salud, 2020; Zhai *et al.*, 2020). Adicionalmente, se reportó que, mediante curvas de dosis-respuesta, eb-selen y N3 mostraron el mayor efecto antiviral a una concentración efectiva de 4.67 μ M y 16.77 μ M, respectivamente. Asimismo, se detalla que su seguridad ya ha sido evaluada en fases clínicas en términos del tratamiento de pacientes con desórdenes bipolares y pérdida auditiva, por lo que sólo se sugiere su utilidad

Figura III. (A) Proteasa 3CL^{pro} de SARS-CoV-2 con el inhibidor carmofur y (B) Proteasa 3CL^{pro} de SARS-CoV con el inhibidor etil éster SG83 (Elaboración propia con ayuda de Chimera versión 1.14 e información de Zhao *et al.*, 2020; Jin *et al.*, 2020; Zhu y Hilgenfeld, 2012). Las estructuras presentadas se obtuvieron de *Protein Data Bank* (PDB ID: 7BUY y 3TNS, respectivamente).

(A)



(B)



en el tratamiento de pacientes afectados por SARS-CoV-2.

Históricamente, la obtención de principios activos se ha caracterizado por ser un área de inigualable valor para la síntesis de medicamentos como respuesta ante el incremento exponencial de alteraciones fisiológicas en el ser humano. La obtención de sustancias biológicamente activas puede ser a partir de fuentes de distinta índole, como por ejemplo de origen natural, especialmente de plantas medicinales cuya actividad biológica puede ser variada y de utilidad ante infecciones por microorganismos virales. Así pues, Jo *et al.* (2020) evidenciaron a nivel molecular, la actividad anti-SARS-CoV de los flavonoides herbacetin, rhoifolin y pectolinarin, respectivamente. No obstante, llevaron a cabo la expresión de la proteasa 3CL^{pro} en el bacteriófago T7 mientras que su purificación la realizaron por cromatografía de intercambio catiónico. El uso de herramientas por acoplamiento molecular, les permitió establecer la afinidad y mecanismo de unión de los flavonoides por la proteasa, elucidando su unión a los sitios S1 y S2 de la proteasa. Los avances anteriormente mencionados, fueron empleados por ul Qamar *et al.* (2020) al analizar, por medio de cribado virtual, un total de 32,297 principios activos ya identificados en plantas medicinales chinas, de los cuales la 5,7,3',4'-tetrahidroxi-2'-((3,3-dimetilalil) isoflavona, extraída de *Psoralea argyrea* se caracterizó por ser la molécula con más alta afinidad por los residuos cys-145 e his-

41 de la proteasa 3CL^{pro} de SARS-CoV-2 ocasionando su inhibición. Los principios activos de plantas medicinales tienen el potencial de proporcionar nuevos compuestos químicos para el desarrollo de nuevos productos farmacéuticos. Asimismo, su aplicación también puede ser antimicrobiana, antifúngica, anticancerígena, antioxidante, antiparasitaria, entre otros. Su investigación ha evolucionado respecto al tiempo, pues la evidencia consultada, demuestra que una extensa gama de compuestos obtenidos de fuentes vegetales posee actividades bio/farmacológicas, y que han sido de utilidad para la síntesis de medicamentos importantes para uso humano (Che y Zhang, 2019).

DISCUSIÓN

Los coronavirus humanos (HCoV) son agentes patógenos que causan daños tanto en el tracto respiratorio superior como inferior. Desafortunadamente, también se han caracterizado por desencadenar síndromes entéricos y nerviosos (Zhang *et al.*, 2020; Liu *et al.*, 2020), de los cuales, los casos reportados pueden variar por distintos factores, como: la patogenicidad del coronavirus, dificultad de diagnóstico, vulnerabilidad y falta de tratamiento específico para los grupos poblaciones perjudicados (Jin *et al.*, 2020; Zhang *et al.*, 2020; Zhai *et al.*, 2020). Su diagnóstico depende, en parte, de la intensidad de la transmisión, el número de casos y la capacidad del laboratorio, pues sólo un subconjunto de los casos sospechosos puede prio-



CORONAVIRUS HUMANOS (HCoV) SON AGENTES PATÓGENOS QUE CAUSAN DAÑOS TANTO EN EL TRACTO RESPIRATORIO SUPERIOR COMO INFERIOR.



USUALMENTE, LOS PROYECTOS ENFOCADOS EN EL DISEÑO DE FÁRMACOS CON POTENCIAL ANTIVIRAL PUEDEN TOMAR MÁS DE DIEZ AÑOS.

rizarse para las pruebas correspondientes (Organización Mundial de la Salud, 2020). La incidencia de otros miembros del género *Betacoronavirus*, como SARS-CoV ha expandido el conocimiento a nivel estructural de los mecanismos involucrados en sus procesos de replicación, infección y transmisión, así como en el diseño de agentes terapéuticos que sean de utilidad en el seguimiento terapéutico de las personas infectadas. Los avances tecnológicos y científicos posibilitaron que el 7 de enero de 2020, se identificara a un nuevo coronavirus, SARS-CoV-2 y que, poco después, se publicara su primera secuencia genética y se estableciera su similitud con el género de los coronavirus (Konrad *et al.*, 2020). A pesar de su alta mortalidad y morbilidad en el mundo, y de contar con estrategias novedosas como terapias con anticuerpos monoclonales, no se han aprobado vacunas efectivas ni agentes terapéuticos antivirales específicos para tratar la infección COVID-19 o cualquier otra infección humana por CoV hasta la fecha (Shanmugaraj *et al.*, 2020). Pese a ello, y dada la preocupante mortalidad de SARS-CoV-2 se ha optado por la administración de interferón, antibióticos de amplio espectro y medicamentos antivirales para reducir la carga viral y sintomatología del paciente.

Además, de acuerdo con la OMS, la confirmación rutinaria de los casos de COVID-19 se realiza a partir de las muestras obtenidas de las vías respiratorias superiores e inferiores de los pacientes para, posteriormente, llevar a cabo la detección de secuencias únicas de ARN del virus por pruebas de amplificación de ácido nucleico o NAAT (por sus siglas en inglés: *nucleic acid amplification tests*) donde los genes virales a identificar hasta el momento que realiza la presente revisión son N, E, S y RdRP.

Sin embargo, la población en pleno 2020 se ha visto afectada por las consecuencias que trae consigo la investigación científica puesto que, en el 29 de febrero del presente año, mediante ensayos *in vitro* e *in vivo*, Gao *et al.* reflejaron que la administración de cloroquina era prometedora para el bloqueo de la infección COVID-19 mejorando los hallazgos de las imágenes pulmonares y conversión negativa al virus. Durante el transcurso de semanas posteriores, Mehra *et al.* (2020), a través del análisis multinacional de 671 hospitales localizados en distintos puntos de los continentes, reportaron que los pacientes bajo tratamiento con cloroquina o su coadministración con macrólidos incrementaron la mortalidad y riesgo de arritmias ventriculares en los pacientes infectados por SARS-CoV-2. Es alarmante que la complementariedad entre el diagnóstico y propuestas terapéuticas específicas siga siendo insuficiente para reducir y mitigar la infección COVID-19. Por ello, se deberá recurrir a la innovación de moléculas con potencial anti-CoV.

El acoplamiento molecular fue diseñado en 1982 con el objetivo de ser rápido (segundos e incluso menos por cada compuesto) lo cual es deseable ante la pandemia COVID-19 en la que se requiere de estudiar miles de moléculas en periodos de tiempo cortos. Existen numerosos métodos computacionales como DOCK, Glide, AutoDock, FlexX, ICN, PMF, GOLD, entre otros cuya aplicación radica en explorar múltiples conformaciones y orientaciones de ligandos que no necesariamente tienen que estar dirigidos a un receptor en particular, pues el conoci-

miento termodinámico y bioquímico necesario de las especies químicas bajo estudio permiten evaluar miles de interacciones ligando-receptor. Asimismo, son de utilidad para determinar la influencia de moléculas externas (por ejemplo agua, iones, cofactores, entre otros) en la interacción proteína-ligando (Mobley y Dill, 2009). Usualmente, los proyectos enfocados en el diseño de fármacos con potencial antiviral pueden tomar más de diez años, de ahí la necesidad de considerar los avances obtenidos en el pasado durante las infecciones por otros coronavirus, especialmente aquellos con un alto porcentaje de homología a nivel genético, como con SARS-CoV. No obstante, en la elucidación de moléculas, los modelos *in silico* también pueden ser de utilidad para evaluar todos y cada uno de los fármacos con actividad biológica ya demostrada y aprobada en cuanto a sus propiedades farmacocinéticas, farmacodinámicas, efectos adversos e intervalos de dosificación (Srinivasan *et al.*, 2020). Asimismo, la disposición de información en cuanto a los avances realizados se ve facilitada por bases de datos, como «por ejemplo» el Centro Nacional para la Información Biotecnológica (NCBI, por sus siglas en inglés), en el cual se encuentran almacenados los resultados respecto a la secuenciación de aminoácidos que conforman la estructura no sólo del nuevo coronavirus, sino también de otros de ellos. Esto a su vez, favorece que los avances realizados en laboratorios alrededor del mundo en cuanto al diseño de fármacos y modelamiento molecular -especialmente de los dirigidos hacia la proteasa 3CL^{pro}, puedan ser consultados en bases de datos como *Protein Data Bank* (PDB, por sus siglas en inglés), el cual también funge como repositorio del estudio de proteínas y otras macromoléculas de importancia biológica que han sido analizadas por métodos como cristalografía de rayos X, espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN), criomicroscopía electrónica, por mencionar algunos.

De esta manera, la evidencia consultada demuestra que la conformación y funcionalidad

viral de la familia de los coronavirus está directamente relacionada con la participación de componentes proteicos como 3CL^{pro} y que su alta conservación en cuanto a afinidad por substratos y actividad catalítica posibilita a químicos y biólogos computacionales llevar a cabo la traducción de información sobre la conformación y configuración de estructuras proteicas.

CONCLUSIÓN

Los avances en el análisis estructural de los coronavirus han permitido a la comunidad científica elucidar y explicar la similitud de los mecanismos involucrados en la patogenicidad de los miembros del género, especialmente SARS-CoV y SARS-CoV-2. La homología entre ambos coronavirus es observada en distintos componentes estructurales, dentro de los cuales destaca la proteasa 3CL^{pro}. El diseño de fármacos y el uso de herramientas computacionales desempeñó un papel fundamental durante la epidemia SARS-CoV en 2002, por ello, se recopilaron y analizaron librerías bastante amplias tanto de compuestos con actividad antiviral como otros aún considerados como experimentales, de los cuales gran parte están dirigidos a la proteasa 3CL^{pro}. La disponibilidad de estructuras cristalizadas y metodologías complementarias ya empleadas en investigaciones pasadas son de utilidad para el diseño de nuevos fármacos ante el incremento exacerbado de las infecciones COVID-19. Finalmente, los análisis computacionales fungen como soporte principal de las líneas de investigación dirigidas al descubrimiento de principios activos con la capacidad de que, en futuro cercano, disminuyan la tasa de mortalidad generada por el nuevo coronavirus.



Jorge Luis Mejía Méndez

Licenciado en Ciencias Farmacéuticas por la UDLAP. Actualmente es estudiante del Doctorado en Biomedicina Molecular en la misma institución donde su investigación se encuentra dirigida a la obtención,

identificación y encapsulación de principios activos de plantas medicinales. jorge.mejiamz@udlap.mx



Erwin Josuan Pérez Cortés

AUTOR DE CORRESPONDENCIA

Doctor en Ciencias Fisiológicas, participa como revisor del medio de comunicación en fisiología *Fisiología DJ*. Coordinador del

Posgrado de la Escuela de Ciencias de la UDLAP. erwin.perez@udlap.mx

REFERENCIAS

- Akaji, K., Konno, H., Onozuka, M., Makino, A., Saito, H. y Nosaka, K. (2008). Evaluation of peptide-aldehyde inhibitors using R188I mutant of SARS 3CL protease as a proteolysis-resistant mutant. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 16(21), 9400-9408.
- Amrane, S., Tissot-Dupont, H., Doudier, B., Eldin, C., Hocquart, M., Mailhe, M., ... y Lagier, J. C. (2020). Rapid viral diagnosis and ambulatory management of suspected COVID-19 cases presenting at the infectious diseases referral hospital in Marseille, France, -January 31st to March 1st, 2020: A respiratory virus snapshot. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 101632.
- Barrera, G., Murcia, J., Cerón, J., Cuatras, P., Guzmán, C. y Villamizar, L. (2016). PCR en tiempo real: una metodología útil para la detección y cuantificación de granulovirus. *Revista Colombiana de Biotecnología*, 18(2), 24-31.
- Berry, M., Fielding, B. y Gamielien, J. (2015). Practical considerations in virtual screening and molecular docking. *Emerging Trends in Computational Biology, Bioinformatics, and Systems Biology*; Tran, QN, Hamid, AR, Eds, 487-502.
- Calligari, P., Bobone, S., Ricci, G. y Bocedi, A. (2020). Molecular Investigation of SARS-CoV-2 Proteins and Their Interactions with Antiviral Drugs. *Viruses*, 12(4), 445.
- Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. *Informe técnico. Enfermedad por coronavirus, COVID-19*. Ministerio de Sanidad. Recuperado de: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/20200317_IT-Coronavirus.pdf
- Chen, Y. W., Yiu, C. P. B. y Wong, K. Y. (2020). Prediction of the SARS-CoV-2 (2019-nCoV) 3C-like protease (3CL pro) structure: virtual screening reveals velpatasvir, ledipasvir, and other drug repurposing candidates. *F1000Research*, 9.
- Che, C. T. y Zhang, H. (2019). Plant natural products for human health. *International journal of molecular sciences*.
- Cotabarren, J. (2019). *Estudio de inhibidores peptídicos de proteasas aislados de alimentos de origen vegetal: potenciales aplicaciones como agentes anticoagulantes, anti-infectivos naturales y capacidad protectora del Factor de Crecimiento Epidérmico*.
- Dai, W., Zhang, B., Su, H., Li, J., Zhao, Y., Xie, X., ... y Bai, F. (2020). Structure-based design of antiviral drug candidates targeting the SARS-CoV-2 main protease. *Science*.
- Deng, S. Q. y Peng, H. J. (2020). Characteristics of and public health responses to the coronavirus disease 2019 outbreak in China. *Journal of clinical medicine*, 9(2), 575.
- Fernández-García, M. (2015). *Fármacos inhibidores de proteasas virales. Optimización de su relación estructura-actividad*. Recuperado de: <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/MIGUEL%20FERNANDEZ%20GARCIA.pdf>
- Fehr, A. R. y Perlman, S. (2015). «Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis». En *Coronaviruses* (pp. 1-23). Nueva York: Humana Press.
- Galante, O., Avni, Y. S., Fuchs, L., Ferster, O. A. y Almog, Y. (2016). Coronavirus NL63-induced adult respiratory distress syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 193(1), 100-101.
- Gao, J., Tian, Z. y Yang, X. (2020). Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *BioScience Trends*.
- Gorbalenya, A. E., Baker S. C., Baric R. S, de Groot, R. J., Drosten, C., ... y Ziebuhr J. (2020). The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiology*, 1.
- Hall Jr., D. C., y Ji, H. F. (2020). A search for medications to treat COVID-19 via in silico molecular docking models of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein and 3CL protease. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 101646.
- Hamming, I., Timens, W., Bulthuis, M. L. C., Lely, A. T., Navis, G. J. y van Goor, H. (2004). Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*, 203(2), 631-637.
- International Pharmaceutical Federation. (2020). Ppdated 26 March 2020. FIP health advisory COVID-19: clinical information and treatment guidelines. Recuperado de: https://www.fip.org/files/content/priority-areas/coronavirus/COVID-19-Clinical information-and-treatment guidelines.pdf?fbclid=IwAR2RX9Y7sNIW08JE7V7chEliYleFJE7n_EkjdO-MoMrdjuXgFLvH6WkR7UdA
- Jin, Y. H., Cai, L., Cheng, Z. S., Cheng, H., Deng, T., Fan, Y. P., ... y Han, Y. (2020). A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Military Medical Research*, 7(1), 4.
- Jin, Z., Du, X., Xu, Y., Deng, Y., Liu, M., Zhao, Y., ... y Yang, H. (2020). Structure of M^{pro} from SARS-CoV-2 and discovery of its inhibitors. *Nature*.
- Jin, Z., Zhao, Y., Sun, Y., Zhang, B., Wang, H., Wu, Y., ... y Duan, Y. (2020). Structural basis for the inhibition of SARS-CoV-2 main protease by antineoplastic drug Carmofur. *Nature structural & molecular biology*, 1-4.
- Khanna, V., Ranganathan, S. y Petrovsky, N. (2019). «Rational structure-based drug design». En *Encyclopedia of bioinformatics and computational biology* (pp. 585-600). Elsevier.
- Konrad, R., Eberle, U., Dangel, A., Treis, B., Berger, A., Bengs, K., ... y Sing, A. (2020). Rapid establishment of laboratory diagnostics for the novel coronavirus SARS-CoV-2 in Bavaria, Germany, February 2020. *Eurosurveillance*, 25(9).
- Kumar, V., Tan, K. P., Wang, Y. M., Lin, S. W., y Liang, P. H. (2016). Identification, synthesis and evaluation of SARS-CoV and MERS-CoV 3C-like protease inhibitors. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 24(13), 3035-3042.
- Lee, F. E. H. y Treanor, J. J. (2016). Viral infections. *Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine*, 527.
- Li, Y., Zhou, W., Yang, L. y You, R. (2020). Physiological and pathological regulation of ACE2, the SARS-CoV-2 receptor. *Pharmacological research*, 104833.
- Li, Q., Guan, X., Wu, P., Wang, X., Zhou, L., Tong, Y., ... y Xing, X. (2020). Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *New England Journal of Medicine*.
- Li, Z., Tomlinson, A. C., Wong, A. H., Zhou, D., Desforges, M., Talbot, P. J., ... y Rini, J. M. (2019). The human coronavirus HCoV-229E S-protein structure and receptor binding. *Elife*, 8, e51230.
- Liu, Y. C., Huang, V., Chao, T. C., Hsiao, C. D., Lin, A., Chang, M. F. y Chow, L. P. (2005). Screening of drugs by FRET analysis identifies inhibitors of SARS-CoV 3CL protease. *Biochemical and biophysical research communications*, 333(1), 194-199.
- Liu, Y., Yang, Y., Zhang, C., Huang, F., Wang, F., Yuan, J., ... y Zhang, Z. (2020). Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Science China Life Sciences*, 63(3), 364-374.
- Lobo-Galo, N., Terrazas-López, M., Martínez-Martínez, A. y Díaz-Sánchez, Á. G. (2020). FDA-approved thiol-reacting drugs that potentially bind into the SARS-CoV-2 main protease, essential for viral replication. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, (just-accepted), 1-12.

- Lu, R., Zhao, X., Li, J., Niu, P., Yang, B., Wu, H., ... y Bi, Y. (2020). Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*, 395(10224), 565-574.
- Lv, D. F., Ying, Q. M., Weng, Y. S., Shen, C. B., Chu, J. G., Kong, J. P., ... y Chen, X. Q. (2020). Dynamic change process of target genes by RT-PCR testing of SARS-CoV-2 during the course of a Coronavirus Disease 2019 patient. *Clinica Chimica Acta*.
- Macchiagodena, M., Pagliai, M. y Procacci, P. (2020). Identification of Potential Binders of the Main Protease 3CLpro of the COVID-19 via Structure-Based Ligand Design and Molecular Modeling. *Chemical Physics Letters*, 137489.
- Malik, Y. A. (2020). Properties of Coronavirus and SARS-CoV-2. *The Malaysian Journal of Pathology*, 42(1), 3-11.
- Mehra, M. R., Desai, S. S., Ruschitzka, F. y Patel, A. N. (2020). Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *The Lancet*.
- Mobley, D. L. y Dill, K. A. (2009). Binding of small-molecule ligands to proteins: «what you see» is not always «what you get». *Structure*, 17(4), 489-498.
- Organización Mundial de la Salud. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19): situation report, 128. Recuperado de: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200527-covid-19-sitrep-128.pdf?sfvrsn=11720c0a_2
- Organización Mundial de la Salud. (2020). Global surveillance for COVID-19 caused by human infection with COVID-19 virus: interim guidance, 20 March 2020 (No. WHO/2019-nCoV/SurveillanceGuidance/2020.6). World Health Organization.
- Organización Mundial de la Salud. (2020). Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases: interim guidance, 19 March 2020 (No. WHO/COVID-19/laboratory/2020.5). World Health Organization.
- Parks, J. M. y Smith, J. C. (2020). How to Discover Antiviral Drugs Quickly. *New England Journal of Medicine*.
- Pillaiyar, T., Manickam, M., Namasivayam, V., Hayashi, Y. y Jung, S. H. (2016). An Overview of Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus (SARS-CoV) 3CL Protease Inhibitors: Peptidomimetics and Small Molecule Chemotherapy. *Journal of medicinal chemistry*, 59(14), 6595-6628.
- Rabaan, A. A., Al-Ahmed, S. H., Haque, S., Sah, R., Tiwari, R., Malik, Y. S., ... y Rodríguez-Morales, A. J. (2020). SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV: a comparative overview. *Infez Med*, 28(2), 174-84.
- Sawicki, S. G., Sawicki, D. L., Younker, D., Meyer, Y., Thiel, V., Stokes, H. y Siddell, S. G. (2005). Functional and genetic analysis of coronavirus replicase-transcriptase proteins. *PLoS pathogens*, 1(4).
- Shanmugaraj, B., Siriwanthanon, K., Wangkanont, K. y Phoolcharoen, W. (2020). Perspectives on monoclonal antibody therapy as potential therapeutic intervention for Coronavirus disease-19 (COVID-19). *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*, 38(1), 10-18.
- Smith, M. y Smith, J. C. (2020). Repurposing therapeutics for COVID-19: supercomputer-based docking to the SARS-CoV-2 viral spike protein and viral spike
- Smith, J. A. y Judd, J. (2020). COVID-19: Vulnerability and the power of privilege in a pandemic. *Health Promot J Austral*. DOI:10.1002/hpja.333
- Sohrabi, C., Alsafi, Z., O'Neill, N., Khan, M., Kerwan, A., Al-Jabir, A., ... y Agha, R. (2020). World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *International Journal of Surgery*.
- Srinivasan, S., Cui, H., Gao, Z., Liu, M., Lu, S., Mkandawire, W., ... y Korkin, D. (2020). Structural Genomics of SARS-CoV-2 Indicates Evolutionary Conserved Functional Regions of Viral Proteins. *Viruses*, 12(4), 360.
- Tilocca, B., Soggiu, A., Musella, V., Britti, D., Sanguinetti, M., Urbani, A. y Roncada, P. (2020). Molecular basis of COVID-19 relationships in different species: a one health perspective. *Microbes and Infection*
- ul Qamar, M. T., Alqahtani, S. M., Alamri, M. A. y Chen, L. L. (2020). Structural basis of SARS-CoV-2 3CL^{pro} and anti-COVID-19 drug discovery from medicinal plants. *Journal of Pharmaceutical Analysis*.
- Wang, F., Chen, C., Tan, W. et al. (2016). Structure of Main Protease from Human Coronavirus NL63: Insights for Wide Spectrum Anti-Coronavirus Drug Design. *Sci Rep*, 6, 22677. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep22677>
- de Wit, E., van Doremalen, N., Falzarano, D. y Munster, V. J. (2016). SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*, 14(8), 523.
- Wu, C., Liu, Y., Yang, Y., Zhang, P., Zhong, W., Wang, Y., ... y Zheng, M. (2020). Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta Pharmaceutica Sinica B*.
- Yang, H., Yang, M., Ding, Y., Liu, Y., Lou, Z., Zhou, Z., ... y Gao, G. F. (2003). *The crystal structures of severe acute respiratory syndrome virus main protease and its complex with an inhibitor*. Nueva York: Protein DataBank.
- Zhavoronkov, A., Zagribelnyy, B., Zhebrak, A., Aladinskiy, V., Terentiev, V., Vanhaelen, Q., ... y Bishop, M. (2020). Potential non-covalent SARS-CoV-2 3C-like protease inhibitors designed using generative deep learning approaches and reviewed by human medicinal chemist in virtual reality.
- Zhai, P., Ding, Y., Wu, X., Long, J., Zhong, Y. y Li, Y. (2020). The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 105955.
- Zhang, J. J., Dong, X., Cao, Y. Y., Yuan, Y. D., Yang, Y. B., Yan, Y. Q., ... y Gao, Y. D. (2020). Clinical characteristics of 140 patients infected by SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*.
- Zhang, L., Lin, D., Kusov, Y., Nian, Y., Ma, Q., Wang, J., ... y de Wilde, A. H. (2020). Alpha-ketoamides as broad-spectrum inhibitors of coronavirus and enterovirus replication Structure-based design, synthesis, and activity assessment. *Journal of Medicinal Chemistry*.
- Zhang, L., Lin, D., Sun, X., Curth, U., Drosten, C., Sauerhering, L., ... y Hilgenfeld, R. (2020). Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved α -ketoamide inhibitors. *Science*, 368(6489), 409-412.
- Zhang, W., Du, R. H., Li, B., Zheng, X. S., Yang, X. L., Hu, B., ... y Zhou, P. (2020). Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerging microbes & infections*, 9(1), 386-389.
- Zhang, B., Zhao, Y., Jin, Z., Liu, X., Yang, H. y Rao, Z. (2020). *The crystal structure of COVID-19 main protease in apo form*. Nueva York: Protein DataBank.
- Zhao, Y., Zhang, B., Jin, Z., Liu, X., Yang, H. y Rao, Z. (2020). *The crystal structure of COVID-19 main protease in complex with carmofur*. Nueva York: Protein DataBank.
- Zhu, L. y Hilgenfeld, R. (2012). *Crystal structures of SARS-Cov main protease complexed with a series of peptidic unsaturated esters*. Nueva York: Protein DataBank.

- Mathematics: indispensable for making appropriate decisions for the control of COVID-19

18

UDLAP

MATEMÁTICAS:

indispensables para la toma de decisiones apropiadas para el control de la COVID-19

Por:  Andreu Comas García

$$\sqrt{-e \times 1^3}$$

$$[a + b]$$

$$\Sigma$$

$$A = \frac{AB + C}{D}$$

$$(x+y)^2 - (x-y)$$

$$\sin^2(\alpha) = \frac{\pi}{4}$$



$$HD = A - B + Z (2\sqrt{6} - 4)$$

$$Y = \frac{1Z}{2X}$$

$$\sqrt{3} X$$

$$\sin^2(\alpha) = \frac{\pi}{4}$$

RESUMEN

Ante el impacto de la pandemia por COVID-19 en nuestro país, se han implementado estrategias para minimizar el riesgo de contacto en la población, con la finalidad de proteger y salvaguardar la salud pública. Para tal fin se requieren herramientas que permitan analizar la información existente sobre las tendencias de propagación y contagio, número de decesos, distribución demográfica de la enfermedad, así como modelar y predecir el comportamiento futuro de la epidemia. La suspensión de las actividades productivas no esenciales y la aplicación de una cuarentena voluntaria entre la población, entre otras acciones implementadas, tienen efectos profundos sobre la economía. De ahí la importancia de desarrollar modelos matemáticos confiables y precisos, que auxilien a la generación de políticas públicas sanitarias eficientes y programas de recuperación de las actividades productivas. En el presente texto se presenta y discute la importancia de las matemáticas para el control de la pandemia actual de COVID-19.

PALABRAS CLAVE

COVID-19 · Matemáticas · Modelos · Epidemiología · Vacunación

ABSTRACT

In the scenery of the COVID-19 pandemic, that has affected our country, several strategies have been implemented to minimize the risk for general population, in order to protect and safeguard public health. To achieve that goal, it is necessary to have the proper tools that facilitate the analysis of the available information on how the disease propagates and infects, the number of deaths, the demographic distribution, as well as to model and predict the future behavior of the epidemic. The suspension of non-essential productive activities and the volunteer quarantine to the population, among other actions, have deep effects on the economy. For that reason, is important to develop trustable and precise mathematical models that help the design of efficient health public policies and programs for the recovery of the productive activities. Here, the importance of Mathematics for the control of the COVID-19 pandemic is presented and discussed.

KEYWORDS

COVID-19 · Mathematics · Models · Epidemiology · Vaccination

$$X Y^2$$

$$\Sigma = n + 1$$



ANTE EL IMPACTO DE LA PANDEMIA POR COVID-19 EN NUESTRO PAÍS, SE HAN IMPLEMENTADO ESTRATEGIAS PARA MINIMIZAR EL RIESGO DE CONTACTO EN LA POBLACIÓN, CON LA FINALIDAD DE PROTEGER Y SALVAGUARDAR LA SALUD PÚBLICA.

INTRODUCCIÓN

Durante un brote epidémico las matemáticas nos sirven para analizar posibles escenarios, tomar decisiones para reducir la transmisión de la enfermedad y evaluar las políticas públicas utilizadas. En salud pública, la reducción de la transmisión de la enfermedad tiene tres objetivos: 1) reducir el crecimiento inicial de la curva de infección y retrasar la llegada del pico; 2) reducir el tamaño del pico, y 3) reducir el tamaño final de la epidemia. Si disminuimos la transmisión y, por lo tanto, la velocidad de una epidemia, entonces amortiguamos el impacto en la comunidad y evitamos que los sistemas de salud colapsen (figura 1).

¿Qué es una epidemia?

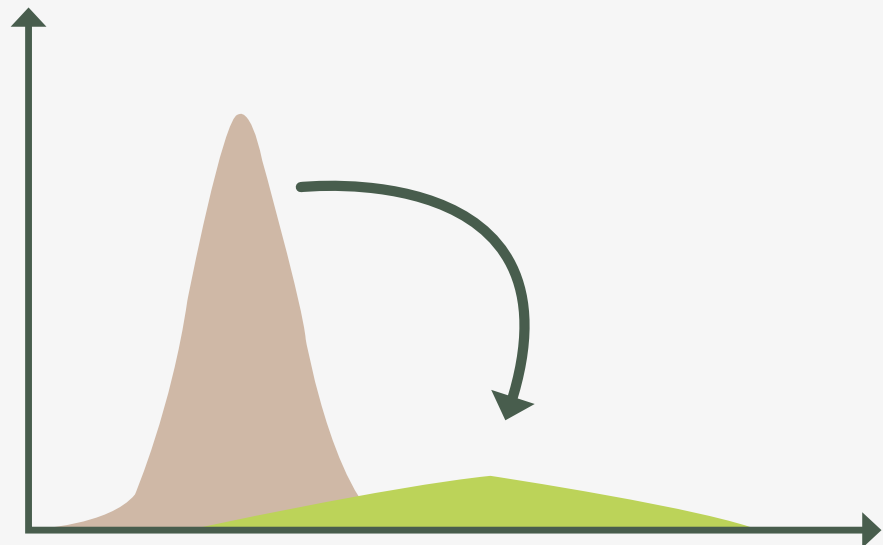
No es fácil ni trivial definir una epidemia, particularmente si queremos determinar el momento de su inicio. La definición de epidemia varía de acuerdo con el tipo de enfermedad, del patógeno y de la comunidad (o lugar) donde ocurre. No es lo mismo hablar de una epidemia de influenza a una de sarampión, ébola o coronavirus. Tampoco se podría utilizar la misma definición para una epidemia de sarampión en México en 1970 que en el México del 2020, ni mucho menos sería la misma definición de una epidemia de sarampión en México que en India o que en Italia.

El Centro para el Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos (CDC) define a una epidemia cuando: «hay más casos registrados de los esperados para una enfermedad en particular, que se presentan en un periodo de tiempo específico y un lugar determinado» (CDC, s. f.). En esta definición hay tres términos muy importantes (y que pudieran ser complicados) de establecer: 1) «más casos de los esperados»; 2) «periodo de tiempo específico» y 3) «un lugar determinado». Estos tres términos requieren ser elaborados para cada enfermedad, a través de un instrumento llamado «canal endémico» (figura 2).

En un canal endémico se grafica el comportamiento semanal de una enfermedad durante los últimos cinco a siete años, lo cual permite saber si el comportamiento actual de la enfermedad se encuentra en una zona «segura» o en una zona de «alarma», o si ya nos encontramos en un brote. Dependiendo del comportamiento histórico de una enfermedad, se puede determinar si el número de casos detectados representan o no una epidemia. Para establecer un canal endémico se requiere de un sistema de vigilancia epidemiológico que sea robusto y confiable.

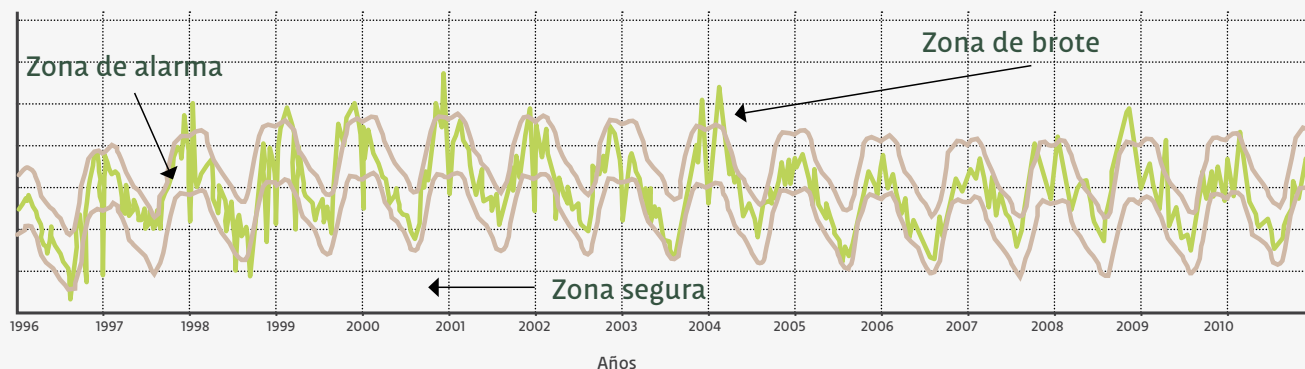
Erik M. Volz, especialista en epidemiología y evolución de las enfermedades desde la perspectiva de las matemáticas, nos da una

Figura 1. Objetivos del modelaje en la salud pública.



DURANTE UN BROTE EPIDÉMICO LAS MATEMÁTICAS NOS SIRVEN PARA ANALIZAR POSIBLES ESCENARIOS, TOMAR DECISIONES PARA REDUCIR LA TRANSMISIÓN DE LA ENFERMEDAD Y EVALUAR LAS POLÍTICAS PÚBLICAS UTILIZADAS.

Figura 2. Estructura del canal endémico.



segunda definición de epidemias. Y menciona que una epidemia se da: «cuando ocurren rápidos cambios no lineales tanto en el número de infectado como en el tamaño efectivo de la población viral». (Volz, 2013). Esta definición tiene la ventaja de que no requiere tener información histórica sobre el comportamiento de una enfermedad, como ahora que apenas se inicia con el registro del SARS-CoV-2 (figura 3).

Visto desde otro punto de vista, una epidemia ocurre «cuando un agente infeccioso y un hospedero susceptible están presentes en un número adecuado y el agente puede ser transportado por el hospedero» (Bauch, 2008). Esta tercera definición introduce varios términos muy útiles como son el de «susceptible», «número adecuado» y «transporte», y con ésta se puede calcular no sólo el momento en el cual inicia el brote, también nos permite determinar otros momentos importantes (tamaño de infectados, susceptibles o muertes, velocidad, duración, ocupación hospitalaria, necesidad de consultas, etcétera). Esta definición se basa en el modelo SIR de Kermack-McKendrick (también llamado Ross-Kermanck-McKendrik), el cual veremos adelante (figura 4) (Brauer, 2008).

Sí consideramos las tres definiciones anteriores, al no tener reportes previos de SARS-CoV-2 podemos tener diferentes panoramas para declarar el inicio. De acuerdo con la definición del CDC, en cuanto se presentó un solo caso en México ya podría considerarse el inicio de la epidemia. Esto es porque, para ese momento, el número de casos esperados para México era de cero. Por lo tanto, ¿la epidemia de SARS-CoV-2 en

México inició el 28 de febrero de 2020 con la detección del primer caso? La respuesta no.

La respuesta es no porque los primeros casos importados generaron escasos casos secundarios (o asociados a importación) y estos no generaron casos terciarios (o casos no asociados a importación). Visto de otra manera, los primeros casos primarios y secundarios no fueron suficientes para romper el «efecto umbral», concepto que será explicado más adelante. Por lo tanto, el incremento en el número de casos durante los primeros días de la epidemia se debió a la detección a casos importados y no de transmisión local. Entonces ¿cuándo se declaró la epidemia de COVID-19 en México?

Oficialmente el Gobierno mexicano declaró que existía transmisión local sostenida 26 días después del primer caso, es decir el 24 de marzo. Si revisamos las tres definiciones antes mencionadas la definición de epidemia por SARS-CoV-2 sería la tercera, es decir «cuando el patógeno y el hospedero están en un número adecuado y hay transporte, es decir hay transmisión sostenida en nuestra comunidad» (Bauch, 2008). Esta definición, aunque pudiera ser la más precisa implicaría que el sistema de vigilancia epidemiológica de SARS-CoV-2 funcionó adecuadamente y fue capaz de detectar tempranamente los primeros casos terciarios y, por lo tanto, pudo evidenciar la transmisión local de este nuevo virus.

Si utilizamos la definición matemática de Erik M. Volz (2013) «los rápidos cambios no lineales» se detectaron del 21 al 22 de marzo, cuando la tasa de incidencia poblacional pasó de 0.255

24

Figura 3. Esquema que presenta las fases matemáticas de una epidemia.

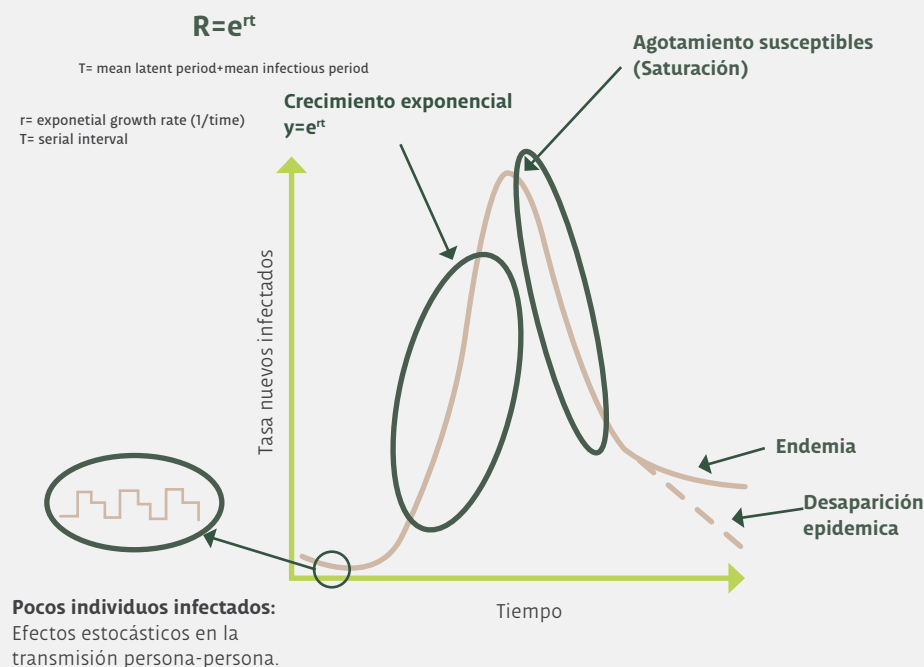


Figura 4. Modelo básico SIR y sus principales elementos.

$$\frac{dS}{dt} = -\beta SI \quad \frac{dI}{dt} = \beta SI - \alpha I \quad \frac{dR}{dt} = \alpha I$$



Incidencia: $f(t) = \beta SI/N$

- β = tasa de transmisión *per capita* en S
- α = tasa de recuperación
- $1/\alpha$ = medida de la duración del periodo de infección
- **Modelo de compartimientos, con categorías mutuamente exclusivas, basadas en:**
 - Estados infección
 - Edad
 - Grupo social
 - Etcétera

casos reportados/100,000 habitantes a 0.200 casos reportados/100,000 habitantes (cifra que acerca al R_0 calculado de 2.5). En conclusión, a nivel nacional la transmisión local sostenida empezó después del 22 de marzo de 2020.

Ya que sabemos qué es una epidemia y cuándo empezó la COVID-19 en México, la siguiente pregunta es ¿por qué se da una epidemia? Existen cinco eventos que detonan el inicio de una epidemia. 1) aumento en el grado de virulencia (es decir, la magnitud de la enfermedad) o del tamaño de la población de un agente infeccioso; 2) cuando se introduce un agente a un lugar donde nunca había estado; 3) aumento en la forma o en la ruta de transmisión del patógeno; 4) cuando el hospedero se vuelve más susceptible a infectarse, y 5) incremento en la exposición del hospedero o la introducción de nuevas rutas de entrada (CDC, s. f.).

Entonces ¿por qué se generó esta primera epidemia de COVID-19? La respuesta más acertada es porque se introdujo un nuevo agente (SARS-COV-2) a un lugar donde nunca había estado (el humano). Las otras opciones o eventos que detonan el inicio de una epidemia nos podrán explicar el comportamiento de los futuros brotes de SARS-COV-2 en el mundo, particularmente si este patógeno llega a convertirse en endémico.

$$\sum = n + 1$$

● Las matemáticas y las enfermedades infecciosas

El primer resultado conocido sobre epidemiología matemática data de 1760, cuando Daniel Bernoulli hizo un trabajo sobre la inoculación de la viruela. Entre 1873-1894, los trabajos de Pyotr Dimitrievich En'ko crearon las bases para el diseño de los modelos compartimentales modernos llamados SIR. Entre 1900-1932, los médicos salubristas R. A. Ross, W. H. Hammer, A. G. McKendrick y W. O. Kermack, junto con el estadístico J. Brownlee desarrollaron los modelos compartimentales SIR. Los trabajos de Ronald A. Ross sobre modelaje de la transmisión de malaria entre humanos y mosquitos le valieron el Premio Nobel de Medicina en 1902; hasta ahora éste ha sido el único epidemiólogo ganador del Nobel (Brauer, 2008).

Los modelos matemáticos SIR asumen que la población está dividida en, al menos, tres compartimentos (individuos susceptibles, infectados y recuperados) y que existe una tasa de transferencia natural entre los compartimentos (ver figura 3). El modelo original supone inmunidad contra la reinfección, que no hay estado de incubación ni de portador asintomático y que el contacto de un susceptible con el patógeno genera de manera inmediata la infección. Posteriormente se han hecho modelos que incluyen la posibilidad de reinfección (SIS), que incluyen el periodo de incubación (SEIR o SEIS), que consideran transmisión entre diferentes grupos de edades, con asintomáticos, con más de un patógeno e inclusive modelos que toman en cuenta la existencia de vectores como los mosquitos o las chinches (Brauer, 2008).

Al ser un modelo de ecuaciones diferenciales, se asume que el proceso de la epidemia es determinista, lo cual no se acerca a la realidad. Posteriormente se diseñaron modelos SIR estocásticos, los cuales incluyen conceptos probabilísticos y, por lo tanto, consideran los posibles comportamientos de la distribución de los datos. Debido a la rápida velocidad a la que ocurren las epidemias, usualmente estos modelos no tienen la necesidad de incluir la tasa a la cual nacen y mueren las personas en una población (Brauer, 2008; Baruch, 2008).

En este sistema de ecuaciones, la tasa de contacto a la cual las personas se contagian se denomina (β). Ésta es una medida de cuántas nuevas infecciones genera una persona por unidad de tiempo. Este término es una de las partes más difíciles de estimar para los modelos SIR, ya que no sólo es diferente para cada enfermedad, sino también depende de factores de comportamiento social de la comunidad y de factores ambientales (Brauer, 2008; Baruch, 2008).

Al contrario de β , la tasa a la cual las personas dejan de ser infecciosas se denomina (α) (Brauer, 2008; Baruch, 2008). A diferencia del parámetro β , α es más mucho fácil de calcular ya que en muchas infecciones conocemos el tiempo que una persona continúa siendo infecciosa. En el caso de la influenza es de seis a nueve días, pero al parecer para el coronavirus este periodo es de dos a seis semanas (sin embargo, el modelo matemático que presentó el Gobierno de la Ciudad de México considera este parámetro con un valor de dos días).

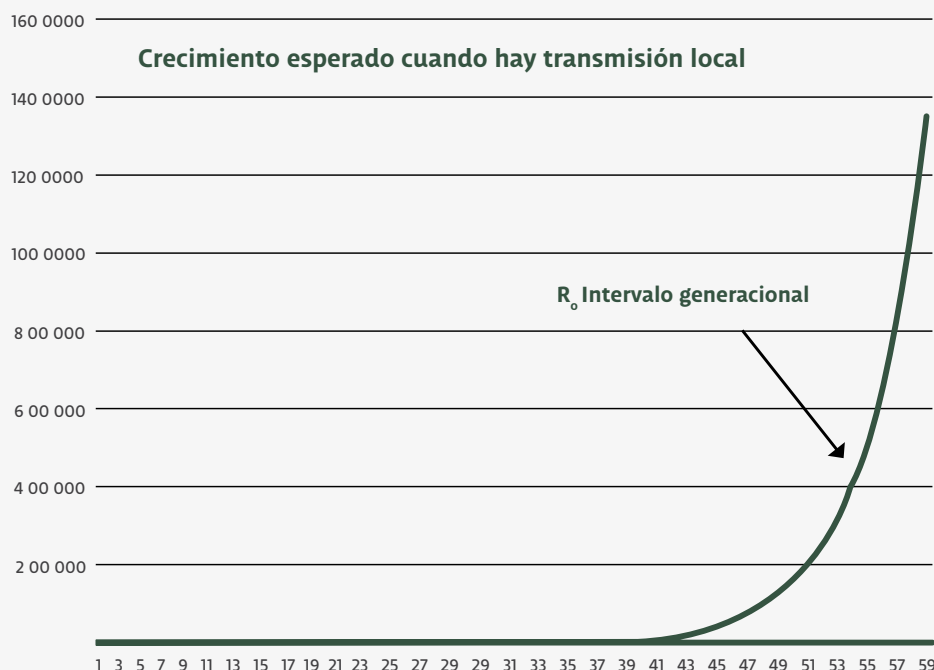
La relación de $\beta S(0)/\alpha$ es un umbral cuantitativo que se denomina «número reproductivo básico» o R_0 (S son susceptibles). Si esta relación es >1 entonces la epidemia crece, pero si es <1 entonces la epidemia disminuye hasta desaparecer. Este número nos indica (en una población 100% susceptible al patógeno y homogéneamente estructurada) el número de personas que un infectado va a contagiar. En caso de que en la población donde se está dando la infección exista inmunidad parcialmente, no se denomina R_0 , se denomina R (figura 4) (Brauer, 2008; Baruch, 2008).

De la mano del R_0 va el tiempo de generación de la epidemia. Es el tiempo que tarda un infectado en empezar a contagiar, es decir, lo podemos ver en el tiempo de incubación. Si asumimos que toda la población es susceptible, que la tasa de contacto es constante y que la estructuración de la población es homogénea, al conocer el R_0 y el tiempo de generación se puede calcular el crecimiento de la epidemia ($R_0^{\Delta \text{ tiempo de generación (días)}}$) (figura 5) (Brauer, 2008; Baruch, 2008).



LOS MODELOS MATEMÁTICOS SIR ASUMEN QUE LA POBLACIÓN ESTÁ DIVIDIDA EN, AL MENOS, TRES COMPARTIMENTOS (INDIVIDUOS SUSCEPTIBLES, INFECTADOS Y RECUPERADOS).

Figura 5. Crecimiento inicial cuando hay transmisión local.



Existe otro término dentro de las dinámicas de transmisión de las infecciones que es muy relevante: la «fuerza de infección» (λ). La fuerza de infección es la velocidad a la cual un individuo susceptible se infecta. Este concepto es muy útil para comparar las tasas de transmisión entre diferentes poblaciones, grupos etarios o enfermedades (Brauer, 2008; Baruch, 2008).

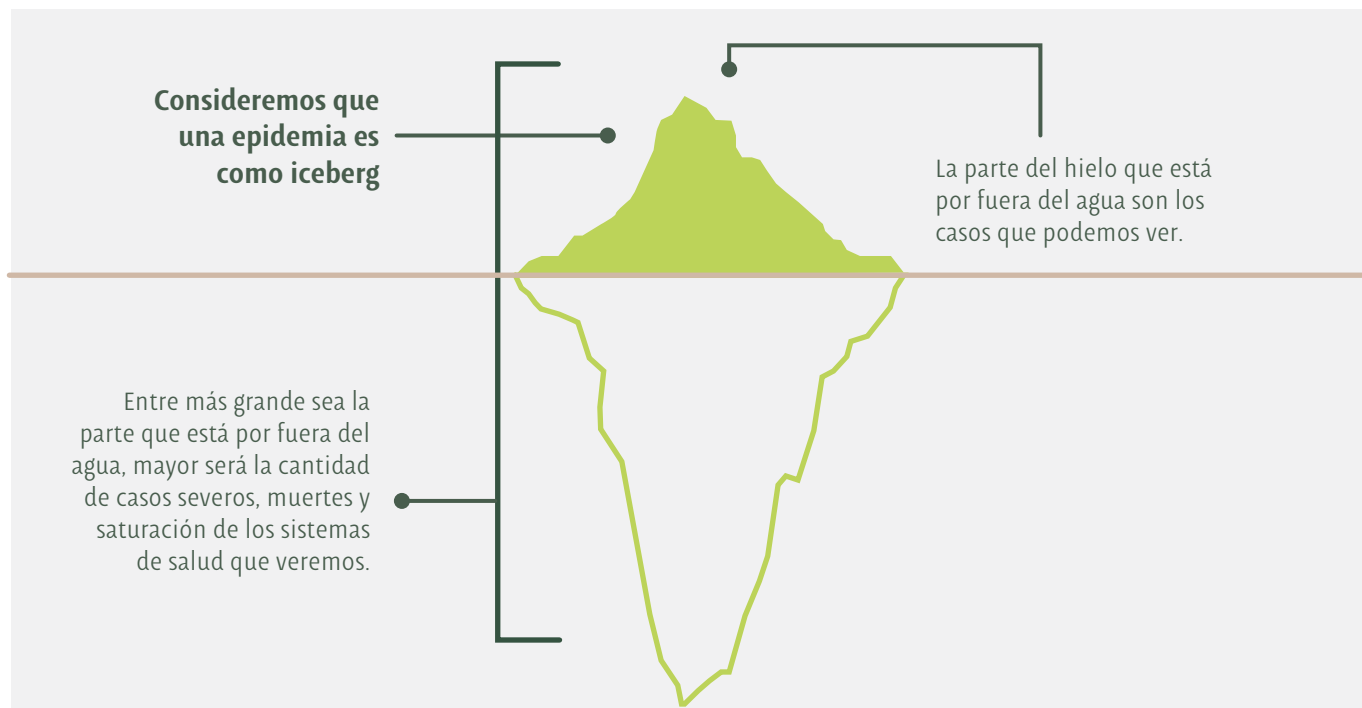
En salud pública, λ tiene dos consecuencias muy relevantes. La primera es que la proporción de casos graves, la frecuencia de variantes clínicas raras de una infección y la cantidad de muertes son mayores conforme λ es más grande. El mejor ejemplo de esto es el dengue, donde a mayor λ , más casos de dengue grave (o hemorrágico) y muertes por dengue se registrarán. En conclusión, consideremos que una epidemia es un como iceberg, y que la parte del hielo que está por fuera del agua son los casos que podemos ver. Entre más grande sea la parte que está por fuera del agua, mayor será la cantidad de casos severos, muertes y saturación de los sistemas de salud que veremos. Por lo tanto, la fuerza que empuja al iceberg fuera del agua es λ .

Para hacer un modelaje correcto de la evolución de una epidemia es necesario entender otros dos conceptos, la «saturación» y el «efecto umbral». Para el primer concepto, pensemos

que una epidemia es como preparar una suspensión en donde habrá un punto en que por más sustancia que se le agregue al agua ésta ya no se va a disolver y se precipitará. Lo mismo pasa con las epidemias, donde a mayor densidad de individuos infectados en una población, menor será su capacidad *per cápita* de infectar a otros susceptibles. En congruencia con la definición de Volz de epidemia, se sabe que tanto la incidencia como el «efecto de saturación» no dependen linealmente del número de infectados (Volz, 2013; Baruch, 2008). Al conocer cuándo ocurre la saturación de la epidemia, podemos predecir el pico de ésta y el momento en el cual empezará a disminuir el número de casos (por cierto, la saturación de la epidemia va de la mano del efecto de inmunidad de rebaño).

Al principio de este texto hice la pregunta ¿la epidemia de SARS-CoV-2 en México inició el 28 de febrero de 2020 con la detección del primer caso? Y la respuesta fue «no». Pero ¿por qué cuando se detectó el primer caso no se inició la epidemia a pesar de que el número de casos esperados para esa semana epidemiológica eran de cero? La respuesta la encontramos en el «efecto umbral», que dice que se requieren múltiples exposiciones con un infectado para que ocurra la transmisión (Baruch, 2008). A este concepto, le agregaría lo siguiente: «para

$$Y = \frac{1Z}{2X}$$



que ocurra la transmisión local sostenida y entonces la epidemia se pueda establecer en una comunidad». Así como una golondrina no hace primavera, un infectado no hace una epidemia. Otro concepto importante para explicar las epidemias es «la teoría de la superinfección». Ésta nos explica la coexistencia de dos especies en un ambiente común. Dentro de esta interacción entre especies hay una jerarquía competitiva, la cual depende de las habilidades de cada especie para usar recursos comunes. Dentro de los modelos SIR, la teoría de la superinfección puede explicar a nivel poblacional los patrones de cocirculación de dos virus diferentes (Velasco-Hernández, 2015).

Por ejemplo, los dos principales patógenos respiratorios son el virus sincicial respiratorio (VSR), del que poco se oye hablar en los medios, y los virus de influenza. En este caso, debido a su R_0 , el VSR es el competidor superior ($R_0 = 1.7$ a 2.1) y la influenza estacional es el competidor inferior ($R_0 = 1.2$ a 1.6). Por lo tanto, el VSR es el patógeno endémico (con brotes epidémicos importantes cada seis meses) y es dominante sobre influenza (brotes epidémicos importantes cada dos años). Esta teoría permite explicar los patrones de cocirculación de dos virus en una población (Velasco-Hernández, 2015).

En el contexto actual de la epidemia de la COVID-19, la teoría de la superinfección nos genera dos preguntas: ¿quién será el competidor superior, el VSR o el SARS-CoV-2? Y ¿cómo afectará la presencia del SARS-CoV-2 a la circulación de la influenza estacional?

● La utilidad de las matemáticas en los brotes

El ejemplo cotidiano más práctico de la aplicación de las matemáticas en la epidemiología, y sobre todo en la salud pública, es la utilización del R_0 en vacunación. Mientras que la influenza tiene valores de R_0 que van desde 1.4-1.8, el VIH está en 3, HIV y el SARS en 4, las paperas en 10, el sarampión en 16-18 y el rotavirus en 17-21. El conocimiento de este valor nos permite calcular qué proporción de una población requiere tener anticuerpos para generar la «inmunidad de rebaño (grupo)» (CDC, s. f.; Bauch, 2008; Brauer, 2008).

El cálculo de la inmunidad de rebaño es muy sencillo a partir de la expresión $(1 - 1/R_0)$ y este concepto nos indica que, a mayor población infectada y recuperada, y/o vacunada, menor será la probabilidad de que otras personas se infecten. La inmunidad de rebaño tiene las siguientes virtudes: 1) nos permite proteger a las personas cuyo sistema inmunológico no genera anticuerpos ante la infección o vacunación; 2) evita que las personas que no pueden ser vacunadas por alguna contraindicación se infecten, y 3) permite diseñar estrategias de vacunación que tengan una buena relación costo-beneficio dentro del contexto presupuestal de una comunidad (CDC, s. f.; Bauch, 2008; Brauer, 2008).

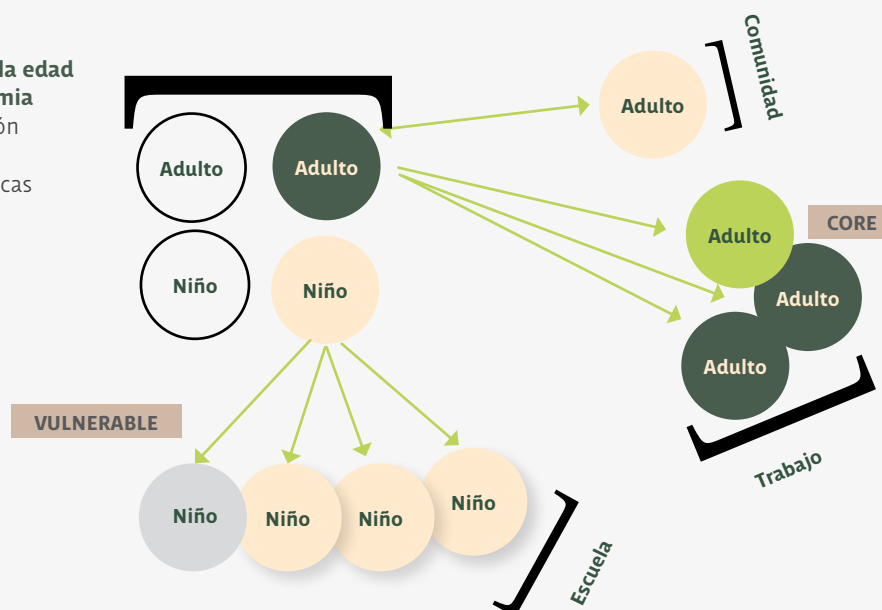
Al conocer el porcentaje de individuos necesarios para generar inmunidad de rebaño, se calcula la cobertura mínima de los programas de vacunación necesaria para evitar un brote. Para influenza este porcentaje es del 28.5%-

√2

Figura 6. Factores dependientes de la edad en el desarrollo de una epidemia.

● Factores dependiente de la edad en desarrollo de una epidemia

1. Movilidad de la población
2. Susceptibilidad al virus
3. % personas asintomáticas



44.4%, para paperas es del 90%, para sarampión es del 93.8%-94.4% y para rotavirus es del 94.1%-95.2%. Por lo tanto, si conocemos el porcentaje de vacunación (ya sea por el censo de número de vacunas aplicadas o mediante estudios que determinan la presencia de individuos con anticuerpos), podremos determinar el riesgo de una comunidad de tener el brote de una enfermedad prevenible por vacunación. En el caso del SARS-CoV-2, con la información que tenemos hasta el momento, la inmunidad de rebaño se alcanzaría cuando se infecte entre el 55% y el 60% de la población.

Por cierto, la vacunación modifica la fuerza de infección (λ), ya que esta tasa es directamente proporcional a la tasa de infección (β). Por lo tanto, al saber cuánta población está infectada se puede calcular la fuerza de infección y, por lo tanto, se pueden hacer análisis de escenarios que nos permitan calcular el impacto de un brote (Bauch, 2008; Brauer, 2008).

Además de que el modelaje de los brotes de enfermedades nos permite establecer políticas públicas para evitar su aparición, también nos sirve para: 1) establecer diferentes escenarios durante un brote; 2) diseñar estrategias de intervención durante el brote; 3) saber si estas intervenciones lograrán eliminar el brote o mitigarlo; 4) para hacer análisis de costo-beneficio, y 5) para evaluar las intervenciones realizadas (German, 2006; Moss, 2011).

Existen en la literatura científica múltiples ejemplos de estrategias de control de brotes que han sido diseñadas y, posteriormente, analizadas mediante modelajes matemáticos. El modelaje matemático nos ha permitido calcular el efecto de la vacunación, de poner en cuarentena a personas asintomáticas, del aislamiento de los sintomáticos, del uso masivo de profilaxis antiviral, del efecto del distanciamiento social, la restricción de viajes, los cierres de escuelas, de los filtros escolares y de la educación masiva (German, 2006; Moss, 2011; Acuña-Zegarra, 2020). Finalmente, estas estrategias buscan dos cosas; ganar tiempo a la epidemia y limitar su impacto en una comunidad (figura 1).

Otro ejemplo de las aplicaciones de los modelos matemáticos son los trabajos de German (German, 2006) y Dushoff (Dushoff, 2007) sobre la influenza. Estos nos han ayudado a entender cómo se comporta dicha infección en adultos y niños. En este modelo, un adulto infectado en la comunidad va a su casa y ahí genera un «minibrote». Posteriormente irá a su trabajo y ahí generará un brote que, aunque no incrementa la tasa de hospitalización ni de mortalidad, sí generará pérdidas económicas por ausentismo laboral y además participará en diseminar la infección por la comunidad (este es el grupo central o «core»). Por otra parte, el adulto infectará a un niño pequeño en su casa, el cual acudirá al colegio e infectará a sus compañeros.

$$[a + b]$$

Los niños, además de participar en diseminar la enfermedad, también tendrán mayor riesgo de hospitalización y mortalidad (son un grupo «vulnerable»). Con estos nuevos conceptos se puede estudiar la evolución de una infección dependiendo del grupo de edad afectado, con lo cual podremos calcular (por grupos de edad): el impacto económico, conocer la movilidad de la población, la susceptibilidad a la infección y la tasa de individuos asintomáticos (figura 6).

Mediante modelajes matemáticos se ha mostrado que entre más grave sea una epidemia, mayor impacto tendrá el diagnóstico del patógeno. Esto es así porque a mayor retraso en el diagnóstico (y yo agregaría también a mayor subregistro) existe una disminución en el impacto de las intervenciones poblacionales realizadas. Por ejemplo, en la influenza se ha podido establecer cuáles son las poblaciones o situaciones en donde se logra mayor costo-beneficio cuando se realiza detección molecular del virus y cuáles son las poblaciones o situaciones donde se logra costo-beneficio al utilizar pruebas rápidas de tamizaje (Moss, 2011). De hecho, con esta información es posible diseñar estrategias de salud pública que nos permitan diagnosticar tempranamente los casos, con lo cual se disminuya mortalidad y la saturación de los sistemas de salud.

● Matemáticas y el brote de SARS-CoV-2

Por último, entramos al apartado de las matemáticas y de la COVID-19. Recientemente se publicó un trabajo de Jorge X. Velasco-Hernández, uno de los biólogos-matemáticos de enfermedades infecciosas más importantes de nuestro país. En este trabajo, mediante un mo-

delo SEIR, se exploraron los efectos de los cambios en el comportamiento de la población requeridos para disminuir la transmisión de la COVID-19, y se calculó que las máximas tasas de incidencia ocurrirían entre finales de mayo y principios de junio (Acuña-Zegarra, 2020).

Otro ejemplo son los datos y modelajes que presenta la página **mexicovid19.app**, desarrollada por el Instituto Tecnológico de Monterrey. Además de encontrar información epidemiológica sobre el brote, también muestra simulaciones sobre la trayectoria del brote por estado, simulaciones sobre los cambios diarios, los casos confirmados y de las tasas de casos confirmados, el cálculo de los días requeridos para contener la epidemia, así como la modelación de múltiples parámetros económicos.

Es importante entender que podemos encontrar múltiples modelos matemáticos que pueden ser empleados para predecir el comportamiento de un brote. Cada uno nos podrá dar resultados útiles porque hay variaciones en los sistemas de ecuaciones, pero sobre todo en los valores de los parámetros empleados. El utilizar un solo modelo es como caminar en huaraches, pero el guiar las políticas públicas así, sería intentar correr un maratón con huaraches¹.

¹ Agradezco a Miguel Ángel Méndez, Martín Bonfil y Fernando Díaz-Barriga por sus consejos críticos durante la escritura de este texto.

REFERENCIAS

- Acuña-Zegarra, Ma., Santana-Cibrián, M. y Velasco-Hernández, J. X. (s. f.). Modeling behavioral change of COVID-19 containment in Mexico: a trade-off between lockdown and compliance.
- Bauch, C. T. (2008). Chapter 4. The role of mathematical models in explaining recurrent outbreaks of infectious in childhood diseases. *Mathematical epidemiology*.
- Brauer, F. (2008). Chapter 2. Compartmental models in epidemiology. *Mathematical epidemiology*.
- CDC (s. f.). Principles of Epidemiology in Public Health, Practice.
- Dushoff, J., Plotkin, J. B., Viboud, C., Simonsen, L., Miller, M., Loeb, M. y Earn, D. J. D. (2007). Vaccinating to protect a vulnerable subpopulation. *PLoS Medicine*, 4(5), e174.
- German, T. C., Kadau, K., Longini, Jr. I. M. y Macken, C. A. (2006). Mitigation strategies for pandemic influenza in the United States. *PNAS*, 103(95), 5935-5940.
- Moss, R., McCaw, J. M y McVernon, J. (2011). Diagnosis and antiviral intervention strategies for mitigating an influenza epidemic. *PLoS One*, 6(2), e14505.
- Velasco-Hernández, J. X., Nuñez-López, M., Comas-García, A. y Noyola, D. E. (2015). Capistrán M. Superinfection between influenza and RSV alternating patterns. *PLoS One*, 10(3), e0115674.
- Volz, E. M., Koelle, K. y Bedford, T. (2013). Viral Phylodynamics. *PLoS Comput Biol*, 9(3), e1002947.



Andreu Comas García

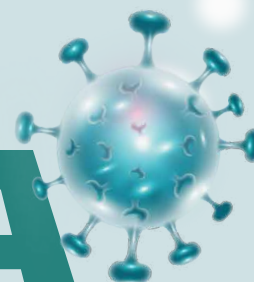
Médico Cirujano por la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). Maestro en Ciencias de la Salud en Enfermedades Infecciosas por el Instituto Nacional de Salud

Pública (INSP) y doctor en Ciencias por la UNAM. Realizó una estancia posdoctoral en el Cuerpo Académico de Virología de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí (UASLP).

Actualmente es profesor e investigador de la Facultad de Medicina de la UASLP y coordinador del Laboratorio de Histocompatibilidad y de Enfermedades Infecciosas del Centro de Investigación en Ciencia de la Salud y Biomedicina de la UASLP.

► A look at SARS-CoV-2 from nanomedicine

Una mirada al **SARS-CoV-2** desde la **NANO MEDICINA**



Por: Jessica A. Flood-Garibay · Miguel A. Méndez-Rojas

RESUMEN

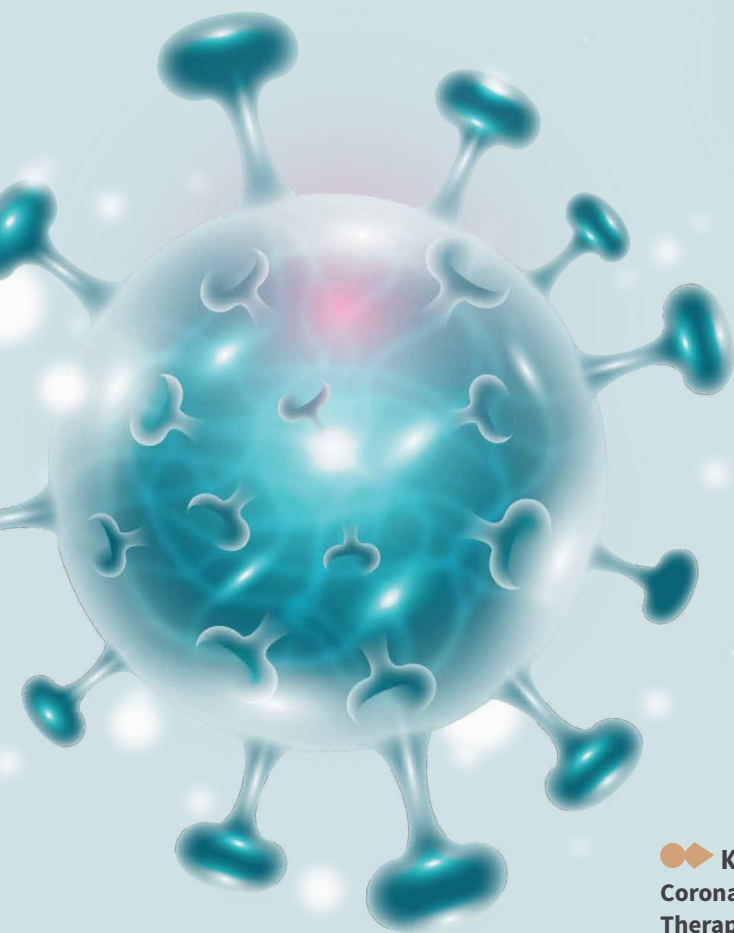
Una colisión entre los mundos macroscópico y nanométrico impacta nuestro estilo de vida. Mientras la mitad de la población mundial está confinada en sus casas, la primera gran pandemia del siglo XXI reta a la comunidad científica internacional a buscar soluciones para ganar la batalla a un virus de apenas 120 nanómetros de diámetro; el SARS-CoV-2 ha puesto en jaque al sistema de salud mundial. En una carrera contra el tiempo, se buscan vacunas y fármacos que permitan tratar de forma efectiva la enfermedad, así como métodos diagnósticos rápidos y precisos, y materiales que sirvan como barre-

ras que disminuyan la propagación y contagio. En este escenario, la nanociencia y la nanotecnología nos ofrecen alternativas interesantes e innovadoras. En este texto analizamos, desde la nanomedicina, algunas de las características más distintivas del SARS-CoV-2 y su enfermedad asociada, la COVID-19, para identificar algunas áreas de oportunidad en su diagnóstico, tratamiento y prevención.

PALABRAS CLAVE

Coronavirus · Nanomedicina · Diagnóstico · Terapia · Vacunas





KEYWORDS

Coronavirus • Nanomedicine • Diagnostics • Therapy • Vaccines

INTRODUCCIÓN

A finales de diciembre de 2019, China envió una alerta sanitaria a la Organización Mundial de la Salud (OMS) respecto a la creciente incidencia de un nuevo agente viral altamente infeccioso que, en la ciudad de Wuhan, localizada en la provincia china de Hubei, estaba enfermando a cientos de sus ciudadanos y que a la fecha se ha extendido a más de 170 países. Ya para enero de 2020 el genoma del virus, obtenido de una muestra de un hombre de 41 años, trabajador de una pescadería de Wuhan, había sido secuenciado. El SARS-CoV-2 es el miembro más reciente de una familia formada por siete coronavirus humanos (HCoV) que causan el síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) o el síndrome respiratorio de coronavirus de Oriente Medio (MERS-CoV), cuatro de ellos están circulando a nivel mundial y contribuyen aproximadamente un tercio de las infecciones humanas (Lim, 2016). El último coronavirus que está causando la pandemia en este siglo XXI es el denominado SARS-CoV-2 y es el responsable de la pandemia de la enfermedad conoci-

ABSTRACT

A collision among the macroscopic and the nanometric worlds is affecting our life style. While half of the world population is quarantined inside their homes, the first great pandemic of the XXI century challenges the international scientific community to search for solutions to successfully confront this virus of barely 120 nanometers in diameter; the SARS-CoV-2 is overwhelming the world's health system. Vaccines, new drugs that may allow to effectively treating the disease, fast and precise diagnostic tools, as well as barriers and tools to decrease propagation and contagion are being sought worldwide. In this scenario, the Nanoscience and Nanotechnology are offering a unique perspective, offering promising and innovative solutions. Here, we analyze, from the perspective of Nanomedicine, the main characteristics and challenges of the novel SARS-CoV-2 and its associated disease, COVID-19, in order to identify some areas of opportunity for its diagnosis, treatment and prevention.

da como COVID-19, misma que al momento de escribir estas líneas ya rebasaba los dos millones de infectados; causando cerca de 130,000 decesos.

La alta capacidad infecciosa del nuevo agente viral pone en riesgo la infraestructura de salud pública de todos los países, ya que podrían colapsar ante un aumento descontrolado de casos con cuadros clínicos severos que requieran hospitalización. Esto ya ocurrió en algunos países de Europa y, previniendo que pueda ocurrir algo similar en el nuestro, resulta necesario realizar acciones emergentes para detectar, mitigar o eliminar el virus SARS-CoV-2 a partir de esfuerzos multidisciplinarios aprovechando las fortalezas actuales de varios centros de investigación en instituciones públicas y privadas. Para tal fin, es importante desarrollar métodos de detección (biosensores) que puedan servir para el diseño de plataformas diagnósticas de la infección al coronavirus, así como nuevos tratamientos farmacológicos o vacunas, al igual que materiales que puedan ayudar a generar barreras efectivas que impidan el contagio y propagación de la enfermedad. Para alcanzar dichas metas, es imprescindible conocer bien las características físicas y estructurales del nuevo coronavirus.



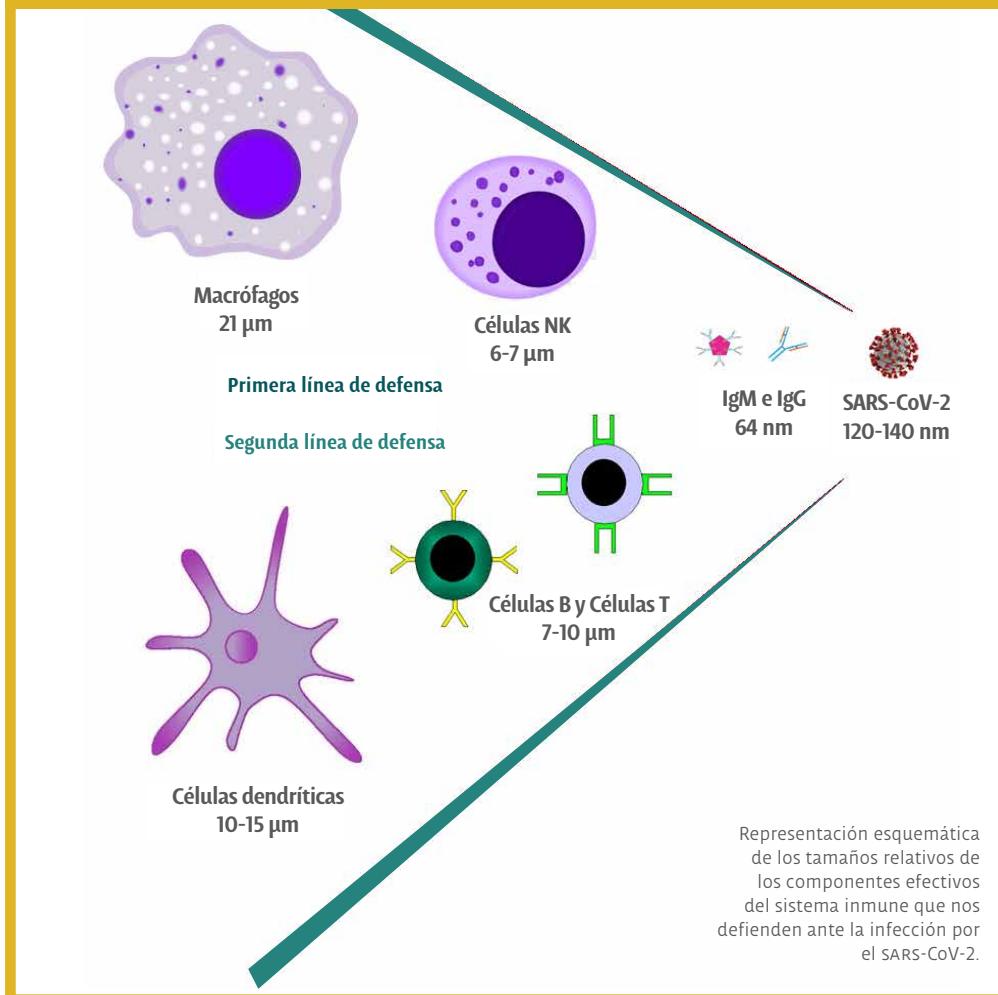
**CUANDO UN VIRUS
ATACA UNA CÉLULA,
EL ARN «SECUESTRA»
LA MAQUINARIA
CELULAR, FORZANDO
A LA CÉLULA A
HACER COPIAS DEL
ARN DEL VIRUS
PARA PRODUCIR
SUS PROTEÍNAS
ESTRUCTURALES.**

● **El virus como una nanoestructura**

Los virus pueden describirse como nanopartículas autoensambladas, formadas principalmente por material genético (ARN o ADN), proteínas (codificadas por el propio virus) y lípidos (tomados por lo regular de la membrana lipídica de la célula infectada); pueden medir entre 20 (parvovirus), 200 (herpesvirus) o más nanómetros (virus de la varicela o del ébola). Por lo regular, la capa superficial (envoltura o cápsula) de un virus está constituida por una doble capa lipídica asociada a glicoproteínas que pueden proyectarse en forma de espigas desde la superficie de la partícula viral hacia el exterior. La bicapa lipídica es el componente más débil de un virus, misma que se ensambla a través de interacciones no-covalentes muy débiles. En el caso de los coronavirus, el material genético viral es ARN (que, en

el caso del coronavirus, mide aproximadamente 30,000 nucleótidos). Las proteínas, por otro lado, le sirven al virus para reconocer a la célula blanco, asistir la replicación viral y, en esencia, como bloque estructural. Los lípidos y las proteínas forman un recubrimiento alrededor del virus para protegerlo y ayudarlo a su propagación, y en la invasión celular. Cuando un virus ataca una célula, el ARN «secuestra» la maquinaria celular, forzando a la célula a hacer copias del ARN del virus para producir sus proteínas estructurales. Estas nuevas moléculas de ARN y proteínas se autoensamblan al interior de endosomas y luego, al emerger, remueven parte de los lípidos de la membrana de la célula infectada a través de interacciones débiles para formar las nuevas partículas virales. Una vez que el virus inicia el proceso de infección, nuestro sistema inmune busca contrarrestarlo, a través de la acción de células especializadas que atacan al invasor (células dendríticas, macrófagos, células B y T), así como de anticuerpos sintetizados por los linfocitos B (IgG e IgM). Como puede notarse en la figura 1, los tamaños relativos de los sistemas de defensa parecen hacer a ésta una lucha desigual, pero no necesariamente efectiva. El virus es capaz de engañar (por su tamaño y por los azúcares con que superficialmente modifica a sus proteínas en membrana) al sistema de defensa, evitando así ser reconocido y continuando su proceso de infección. Ante la ineficacia de las primeras líneas de defensa inmunológica, la reacción inmune se hace más intensa y, en la segunda fase del proceso infectivo, se activa la «tormenta de citoquinas» que pueden causar el «síndrome de liberación de citoquinas» (CRS, por sus siglas en inglés) que genera una reacción muy fuerte proinflamatoria, causando sepsis, trombosis y fallas orgánicas, que en la mayoría de los casos pueden provocar la muerte del paciente infectado. Es por ello que terapias de control de los procesos inflamatorios, como el uso de antiinflamatorios no esteroideos, vitamina C (un antioxidante) y antagonistas de interleucina-6 (IL-6, un promotor de respuesta inflamatoria), han servido para disminuir el CRS, aunque no está comprobada al 100% su efectividad.

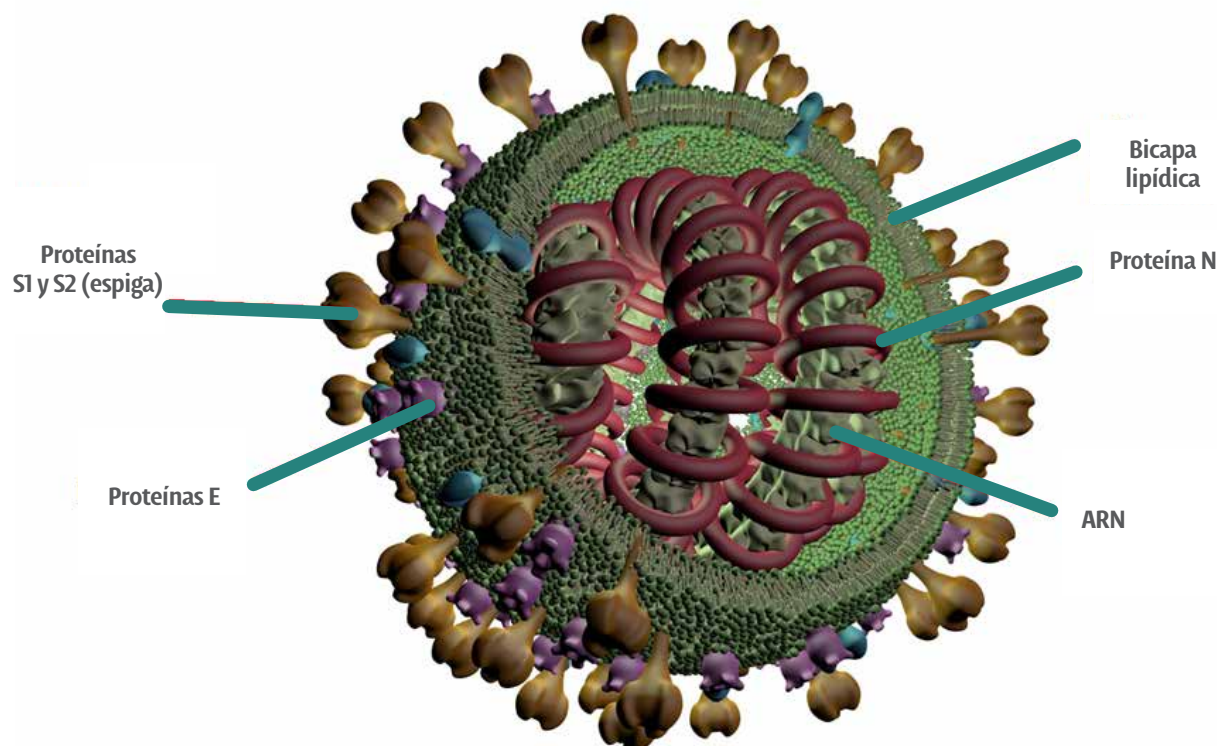
Figura 1.



El SARS-CoV-2 es un virus relativamente grande, con un diámetro promedio entre 120-140 nm y que muestra una estructura esférica con un «halo» coronado, de ahí su nombre: coronavirus. Tiene un volumen de un millón de nanómetros cúbicos ($1 \times 10^6 \text{ nm}^3$) y una masa aproximadamente de 1 fentogramo ($1 \times 10^{-15} \text{ g}$). Jean Shingelwood y su esposo Peter Medawar, decían en 1977 que un virus no es más que «malas noticias envueltas en proteínas». En ese sentido, el nuevo coronavirus, SARS-CoV-2, presenta una estructura y composición únicas. El material genético (ARN) codifica para al menos 29 proteínas distintas (tabla 1). Una de las proteínas características del coronavirus es la proteína de espiga o proteína S (una de las cuatro proteínas estructurales, además de la proteína E de ensamblaje, la M de membrana y la N de protección al ARN), la cual se encuentra en la cápsula superficial que protege al ARN y que le permite llevar a cabo procesos de

reconocimiento hacia receptores específicos en distintos tejidos (en particular a receptores del tipo de las proteínas ACE2, que se encuentran en numerosos tejidos respiratorios humanos). La proteína S forma un trímero, que forma las «puntas» características y que dan nombre a los coronavirus y que es además la estructura responsable del proceso de reconocimiento molecular que ayuda a la infección viral. Otras proteínas «accesorias» (ORF3a, ORF3b, ORF6, ORF7a, ORF8) (tabla 1) ayudan a cambiar el ambiente dentro de la célula infectada para favorecer los procesos de replicación, abren agujeros en las membranas de las células infectadas para permitir el escape de las nuevas partículas virales y desencadenan el proceso inflamatorio, uno de los síntomas más peligroso de la enfermedad. La proteína N, en particular, es importante para la estabilización del ARN viral, formando fibras espirales que envuelven y protegen al material genético (figura 2).

Figura 2.



Representación esquemática del SARS-CoV-2 y sus distintos componentes estructurales. (Imagen creada por el Dr. M. Eugenio Vázquez, Universidad de Santiago de Compostela, España, y adaptada para este artículo con la autorización del autor).

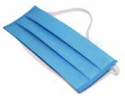
● Fundamentos moleculares de la estabilidad del virus

Una persona infectada puede expulsar hasta tres mil gotitas de secreciones al toser o estornudar, según un estudio de 2009 de la OMS. Las gotitas de saliva son expulsadas a velocidades de entre 10 a 50 m/s, alcanzando una distancia de 10 metros. Las gotitas expulsadas al estornudar o hablar se depositan en las superficies y se secan rápidamente. La estabilidad del virus dependerá de las interacciones con las superficies en las que se depositan. El virus puede mantenerse activo e infeccioso cuando se encuentra depositado sobre diferentes tipos de superficies. Cuando se deposita sobre metales, cerámicos y algunos tipos de plásticos como el teflón, las superficies no generan interacciones fuertes con el virus, estabilizándolo y manteniéndolo activo por varias horas o días. Por ejemplo, en superficies de cobre (un material

que se sabe desde hace mucho tiempo tiene actividad antibacteriana y antiviral) se mantiene activo sólo por cuatro horas, mientras que sobre acero inoxidable o vidrio entre 72 y 96 horas (figura 3) (van Doremalen, 2020). Por otro lado, cuando el virus se deposita sobre telas, madera, cartón o plásticos como el polipropileno, se generan interacciones fuertes (por lo regular asociadas a los grupos hidroxilo, -OH, y otros grupos polares superficiales que existen en estos materiales). Sin embargo, en la mayoría de los casos las estructuras altamente rugosas que tienen estos materiales pueden inducir el rompimiento de la estructura viral de forma espontánea, inactivándolo. Es por ello que, sobre papel o cartón, el virus sólo permanece activo entre 3 y 24 horas. Sin embargo, en los billetes (que hoy se fabrican con fibras poliméricas artificiales), la textura lisa y homogénea del material tiene como consecuencia que las inte-

Tabla 1. Nombre y descripción de las proteínas virales encontradas en SARS-CoV-2 (Corum y Zimmer, 2020).

Proteína	Nombre	Uso	Proteína	Nombre	Uso
NSP1	Saboteador celular	Alentar la producción de proteínas en la célula infectada.	NSP14	Corrector	Corregir los errores de copia al ARN viral producidos por NSP12.
NSP2	Proteína no caracterizada	Indeterminado.	NSP15	Limpiador	Destruir el ARN viral sobrante para engañar a defensas de la célula infectada.
NSP3	Desenganche y corte	Cortar las proteínas virales y alteración de proteínas de la célula infectada.	NSP16	Camuflaje extra	Trabajar con NSP10 escondiendo los genes virales de las defensas de la célula infectada.
NSP4	Productor de burbujas	Construir burbujas llenas de líquido dentro de las células infectadas.	S	Proteína espiga	Proteína estructural, proteger el ARN viral dentro de cápside, interacciona con la membrana celular de la célula infectada.
NSP5	Tijeras proteicas	Cortar las proteínas virales para activarlas.	ORF3a	Artista del escape	Producir agujeros en la membrana de las células infectadas para permitir el escape de las nuevas partículas virales.
NSP6	Productor de burbujas	Trabajar con NP4 construyendo burbujas para construir virus dentro de las células infectadas.	E	Proteína de envoltura	Proteína estructural que interacciona con proteínas reguladoras del genoma de la célula infectada.
NSP7	Asistente de copia	Ayudar a NSP12 a hacer nuevas copias de RNA.	M	Proteína de envoltura	Proteína estructural.
NSP8	Asistente de copia	Ayudar a NSP12 a hacer nuevas copias de RNA.	ORF6	Bloqueador de señal	Bloquear señales de la célula infectada hacia el sistema inmune.
NSP9	Al corazón de la célula	Producir pequeños canales en la membrana nuclear de la célula infectada.	ORF7a	Liberador de virus	Ayudar a las partículas virales nuevas a escapar de las defensas de la célula infectada e induce apoptosis de éstas.
NSP10	Camuflaje genético	Camuflaje de los genes virales del ataque de la célula infectada.	ORF8	Proteína no caracterizada	Proteína accesoria, característica de SARS-CoV-2.
NSP12	Máquina de copiado	Junto con NSP11, construir nuevos genomas víricos (ARN).	N	Proteína de nucleocápside	Mantener el ARN viral dentro de la cápside viral.
NSP13	Desenrollador de ARN	Desenrollar el ARN viral para que otras proteínas puedan copiarlo.	ORF10	Proteína no caracterizada	Probable proteína accesoria, característica de SARS-CoV-2.

Tipo de superficie	Tiempo de vida del virus
 Papel y papel sanitario**	3 horas
 Cobre**	4 horas
 Cartón*	24 horas
 Madera**	2 días
 Tela**	2 días
 Acero inoxidable*	2-3 días
 Polipropileno *	3 días
 Vidrio**	4 días
 Billetes**	4 días
 Exterior de una mascarilla quirúrgica**	7 días

*Entre 21 y 23 °C y 40% de humedad relativa

**A 22 °C y 65% de humedad

Figura 3. Estabilidad del SARS-CoV-2 en distintos tipos de superficies.

racciones fuertes pueden estabilizar al virus en su forma infecciosa hasta por 96 horas. Pero es con la piel humana, compuesta por proteínas y ácidos grasos similares a los componentes estructurales del virus, el tipo de superficie con que los coronavirus pueden interaccionar más fuertemente. Al tocar una superficie contaminada con partículas de virus, éstas se adherirán a las manos prácticamente de forma inmediata. Si luego uno se toca el rostro, el virus se transferirá a la cara y podrá alcanzar boca y ojos, por donde puede entrar al organismo e infectarlo.

Lavar sólo con agua no es suficiente. Para remover el virus de la piel e inactivarlo hay que añadir jabón al agua, para luego tallar y enjuagar bien durante, al menos, veinte segundos para asegurar que el jabón alcance cada grieta y rincón de la piel que pudiera esconder virus activos. Las moléculas de detergente en el jabón (anfóteras, es decir, con una cabeza polar y otra no polar, de naturaleza lipofílica) interaccionan con los lípidos (grasas) de la membrana del virus, promoviendo su desintegración (figura 4). También es posible emplear productos que contengan alcohol (etanol, isopropanol), que pueden romper la membrana lipídica viral o desnaturalizar las proteínas estructurales: se requerirán entre uno y cinco minutos de contacto. Agentes reductores como el ácido L-láctico o el ácido cítrico, o agentes oxidantes como el ácido peracético, el peróxido de hidrógeno o el hipoclorito de sodio actúan de forma similar, pero además son capaces de reducir u oxidar, respectivamente, algunos componentes estructurales del virus que son críticos para su propagación; dependiendo de la sustancia pueden requerir al menos entre uno y cinco minutos de contacto). En general, los productos basados en alcohol no son tan buenos como el jabón y el agua para esta tarea. Se ha reportado que los coronavirus pueden desactivarse tratando las superficies con etanol al 70%, agua oxigenada al 0.5% o hipoclorito de sodio al 0.1% por un minuto. Es importante inactivar el virus, porque tan sólo algunos cientos de virus son suficientes para infectar a una persona. También es posible inactivar al virus con radiación ultravioleta, la cual puede degradar el material genético viral,

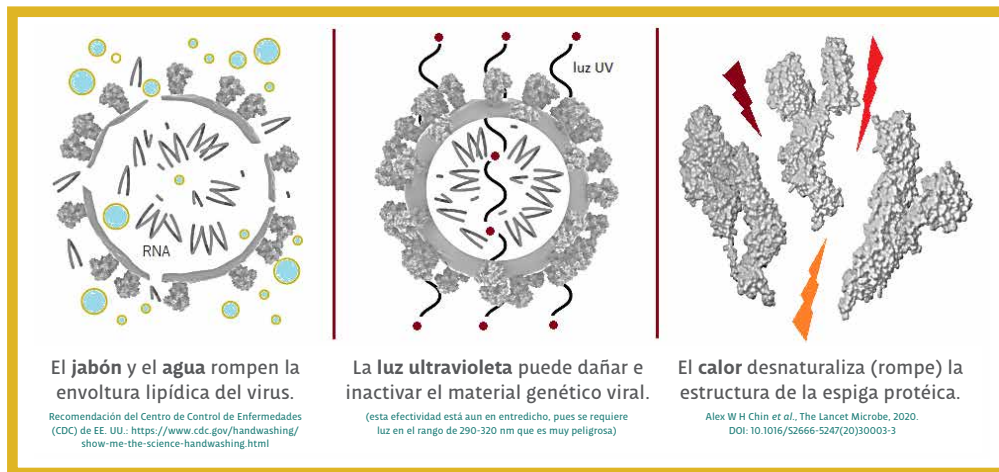


Figura 4. Inactivación del virus por lavado con agua y jabón, irradiación con luz UV y tratamientos térmicos

como han reportado investigadores del Centro para Iluminación de Estado Sólido y Electrónica Energética (SSLEEC, por sus siglas en inglés) de la Universidad de California en Santa Bárbara quienes han diseñado un sistema de iluminación UV-LED que puede inactivar hasta el 99.9% de los virus en las superficies irradiadas. El calor también puede inducir cambios en las proteínas estructurales virales (como la S1), rompiendo su estructura e inactivándola; estudios recientes de investigadores de la Universidad de Aix-Marsella en Francia, descubrieron que tratamientos a 56 o 60 °C durante una hora eran ineficaces para inactivar el virus por completo, aunque tratamientos a 97 °C durante quince minutos sí conseguían inactivarlo al 100%.

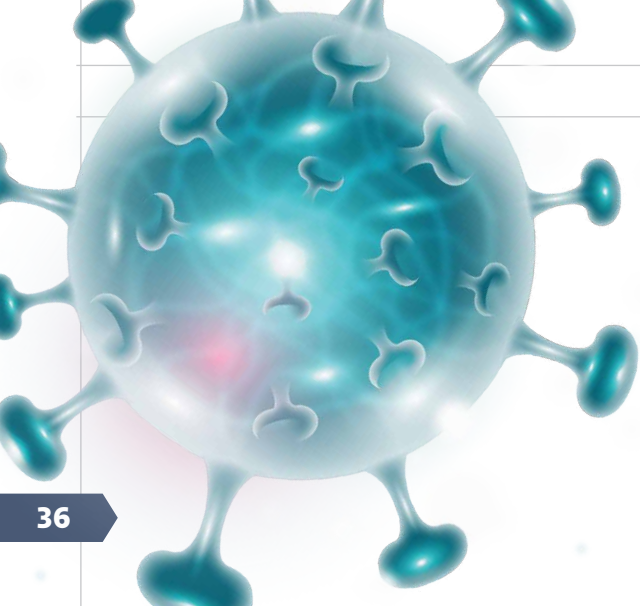
● Desarrollo de nanoplateformas para diagnóstico y detección

La detección temprana y el diagnóstico efectivo de individuos contagiados, con o sin síntomas, al menor costo, se ha convertido en una prioridad pues una respuesta rápida permite una intervención oportuna y un tratamiento apropiado, ofreciendo al paciente mayores probabilidades de recuperación, y evitando también que éste se convierta en un agente de contagio para los que le rodean. Los métodos de diagnóstico actuales requieren, primero, tomar un exudado bucofaríngeo con un hisopo, a partir del cual se extrae ARN viral. Este material genético se purifica y amplifica utilizando la técnica conocida como PCR o se marca con tintes fluorescentes que se unen al ARN. De esta manera la detección puede hacerse mediante corrimiento electroforético del material genético en un gel o mediante un espectrofluorómetro. Aunque las técnicas basadas en detección de ARN

viral mediante PCR son consideradas el «estándar de oro», presentan numerosos problemas tales como el costo y escasez de los reactivos que requieren, la velocidad con que se obtienen resultados (una prueba puede tardar varias horas), además de que, si la muestra no se almacena y transporta apropiadamente, puede degradarse generando falsos positivos y negativos. El diagnóstico empleando ARN viral funciona apropiadamente para saber si una persona está infectada, pero no nos da información sobre si un individuo asintomático se contagió en el pasado. Para tal fin, la detección serológica de anticuerpos contra el virus es la solución más recomendada. Ya que los anticuerpos se producen por el sistema inmunitario entre siete a diez días posteriores a la infección, su detección puede servir para confirmar estados avanzados de contagio o para determinar población que ha desarrollado inmunidad ante la enfermedad. Un tipo de prueba diagnóstica rápida, actualmente en proceso de desarrollo, busca detectar proteínas virales (como la S1) en sangre, saliva o en exudado bucofaríngeo, y puede servir para detectar infección en etapas tempranas (cuando el individuo es aún asintomático), a un costo mucho menor, aunque con resultados no tan confiables. Para alcanzar tales metas, actualmente se están empleando nanoplateformas diagnósticas que puedan servir para la detección oportuna de la enfermedad en sus primeras etapas (pruebas rápidas), pero también para apoyar estudios epidemiológicos que permitan determinar el grado de contagio en la población en general y determinar los grupos poblacionales que, luego de haber sido expuestos al virus, han desarrollado anticuerpos e inmunidad ante la enfermedad (Méndez-Rojas, 2017).



AUNQUE LAS TÉCNICAS BASADAS EN DETECCIÓN DE ARN VIRAL MEDIANTE PCR SON CONSIDERADAS EL «ESTÁNDAR DE ORO», PRESENTAN NUMEROSOS PROBLEMAS TALES COMO EL COSTO Y ESCASEZ DE LOS REACTIVOS QUE REQUIEREN.



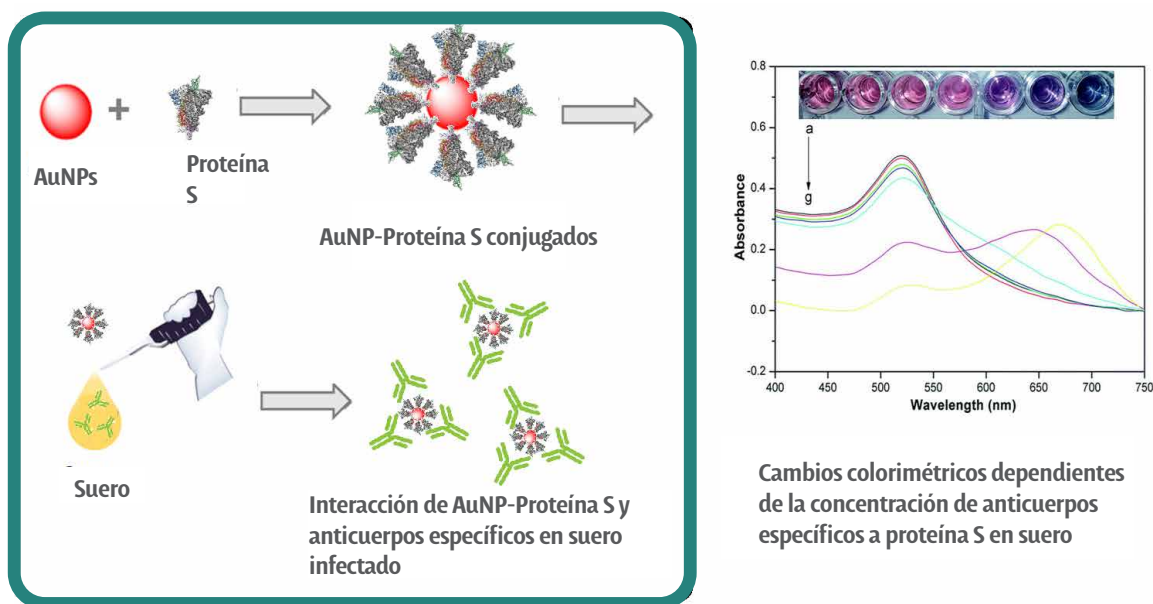
**UNA APROXIMACIÓN
INNOVADORA SE BASA
EN LA DETECCIÓN
DE PROTEÍNAS
VIRALES QUE PUEDAN
ESTAR PRESENTES
EN FLUIDOS
FISIOLÓGICOS DEL
PACIENTE ENFERMO
A TRAVÉS DEL USO
DE ANTICUERPOS
MONOCLONALES
INMOVILIZADOS EN
NANOPLATAFORMAS.**

Se está buscando el diseño de dispositivos que empleen sistemas sensores basados en nanomateriales que puedan servir para diagnóstico *in situ* de la infección. Por ejemplo, el grupo de investigación de Zhen Zhao en la Academia de Ciencias China desarrolló un sistema muy eficiente que emplea nanopartículas de magnetita, modificadas superficialmente con un derivado de poli(aminoéster) carboxilado que permite la extracción rápida de ARN viral, lo que simplifica el proceso de purificación de muestras y su subsecuente detección por PCR (Zhao, 2020). Este es probablemente un trabajo similar al desarrollado por investigadores de Yachay Tech, Universidad Tecnológica en Ecuador, quienes empleando también nanopartículas magnéticas han logrado triplicar el número de pruebas diagnósticas realizadas en dicho país (Yachay Tech, 2020). Por otra parte, el grupo de nanobiosensores y aplicaciones bioanalíticas de la Dra. Laura Lechuga, en el Instituto Catalán de Nanociencia y Nanotecnología (ICN2) se encuentra desarrollando un sistema que emplea nanopartículas de oro (Au) para detectar la presencia de partículas virales en menos de treinta minutos. El biosensor monitorea cambios en el índice de refracción de un láser por la interacción entre anticuerpos inmovilizados sobre la superficie de las nanopartículas de oro y la partícula viral. De forma similar en México, el grupo de investigación de los doctores Tatiana Fiordelisio y Mathieu Hautefeuille, del Laboratorio Nacional de Soluciones Biomiméticas para Diagnóstico y Terapia (LaNSBioDyT) de la UNAM, se encuentra desarrollando una prueba rápida (dos horas) que emplea nanopartículas magnéticas que «pescan» el ARN viral y, mediante técnicas de fluorescencia en dispositivos microfluídicos, promete diagnosticar la infección. La prueba se encuentra actualmente en fase de validación ante el Instituto de Diagnós-

tico y Referencia Epidemiológicos «Dr. Manuel Martínez Báez» (InDRE) y, de acuerdo con los investigadores, no requiere el uso de reactivos costosos ni instrumentación compleja.

Una aproximación innovadora se basa en la detección de proteínas virales que puedan estar presentes en fluidos fisiológicos del paciente enfermo a través del uso de anticuerpos monoclonales inmovilizados en nanoplataformas. A través de cambios en el color (plasmón superficial) o mediante el uso de sondas fluorescentes o sistemas de revelado colorimétrico, es posible obtener respuestas que indiquen resultados positivos o negativos, con un cierto grado de confiabilidad. En nuestro grupo de investigación en la UDLAP hemos investigado el uso de nanopartículas de Au y de magnetita, modificados superficialmente con anticuerpos monoclonales hacia proteínas no específicas de dengue (NS1), que podrían fácilmente adaptarse para desarrollar un biosensor de bajo costo, rápido y de fácil uso para el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 (figura 5) (Ramírez-Navarro, 2020). Finalmente, muy recientemente Saylan y colaboradores han propuesto el uso de un *lab-on-a-chip* (laboratorio-en-un-chip) consistente en un sensor electroquímico incorporado en un cartucho desechable en el que se pone la muestra del paciente; el cartucho entonces se inserta en un dispositivo móvil que en treinta minutos es capaz de realizar una prueba rápida de detección y transmitir el resultado al teléfono celular, permitiendo que la información sea compartida en la nube para propósitos de crear mapas de distribución geográfica de la infección y generar datos sobre la epidemiología y distribución de la enfermedad (Saylan, 2019). Estas tecnologías han sido probadas exitosamente en el pasado para monitorear un brote de dengue en Taiwán en 2018 y del parásito que causa la malaria en Kenia en 2019.

Figura 5.



Esquema que presenta una opción de nanoplataforma colorimétrica para detección de SARS-CoV-2.

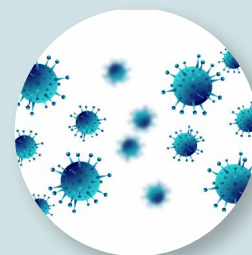
● Agentes terapéuticos con nanotecnología

Diferentes nanomateriales han sido explorados en la búsqueda de nuevos agentes antibacteriales y antivirales (Angulo Molina, 2017; Flood-Garibay, 2019). Entre ellos, las nanopartículas de plata (Ag) y de cobre (Cu) tienen un lugar especial ya que han demostrado ser efectivas para la inactivación de distintos tipos de virus. Nanopartículas de Ag recubiertas de polivinilpirrolidona (PVP), han sido capaces de inactivar el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y virus respiratorio sincitial, mientras que nanopartículas de 4 nm de Ag y Au recubiertas con sulfonato de mercaptoetano o con ácido siálico han hecho lo propio hacia el virus de la influenza y del herpes simple tipo 1 (HSV-1). Por otra parte, nanopartículas de Ag recubiertas con polisacáridos han mostrado actividad inhibitoria sobre el virus de la hepatitis B. Recientemente, puntos cuánticos de grafeno funcionalizados con distintos grupos químicos superficiales han sido empleados para bloquear las proteínas S1 de las partículas virales, inhibiendo su capacidad de llevar a cabo procesos de reconocimiento molecular con los receptores ACE2 evitando así la infección a las células sanas. Aunque no se conoce con precisión el mecanismo de dicha inactivación, muy probablemente esté asociado a las interacciones superficiales entre las glicoproteínas en la superficie de las partículas virales y los puntos cuánticos, aunque también pueden resultar de

la internalización del nanomaterial al interior de la célula, el cual interacciona con el material genético viral, degradándolo o suprimiendo su replicación. También se ha sugerido el uso de nanopartículas que se asemejen a «viriones» desactivados (sin material genético) para el diseño de vacunas que puedan servir para inducir una respuesta inmune moderada y, con ello, generar anticuerpos e inmunidad contra la enfermedad. Como podemos ver, muchas ideas innovadoras empleando nanomateriales se están explorando en esta búsqueda de sistemas terapéuticos efectivos para tratar esta enfermedad.

Finalmente, en la búsqueda por medicamentos ya aprobados para su uso clínico en la terapéutica y/o profiláctica contra SARS-CoV-2 se consideró la posibilidad de que la cloroquina y su derivado, la hidroxicloroquina podrían ser buenos candidatos. Estos fármacos tienen una larga historia como medicamentos seguros y económicos para el tratamiento de la malaria y otras enfermedades autoinmunes. En modelos animales y en cultivos celulares se ha observado que el fármaco tiene actividad terapéutica contra SARS-CoV, otros coronavirus humanos; sin embargo, su actividad contra virus como el ébola o chikungunya no ha sido del todo exitosa ya en estudios con animales o fases clínicas. De igual forma la cloroquina ha sido usada en el área de la nanomedicina para investigar la absorción (endocitosis) de nanopartículas en células.

Nuevos candidatos profilácticos y terapéuticos podrían ser identificados a partir de los mecanismos precisos a través de los cuales la cloroquina puede actuar para atenuar las infecciones por SARS-CoV-2 por lo que es de sumo interés llevar a cabo estudios de nanomedicina que proporcionen pistas sobre las alteraciones inducidas por el fármaco durante la captación e internalización celular de SARS-CoV-2 (Hu, 2020). La cloroquina se ha empleado en nanomedicina para reducir la internalización de nanopartículas sintéticas, mediante la inhibición de la expresión de la proteína de ensamblaje de clatrina que se une al fosfatidilinositol (PICALM); esta proteína detecta e impulsa la curvatura de la membrana, regulando así la tasa de endocitosis mediada por clatrina. Es posible que uno de los mecanismos responsables de los efectos mediados por la cloroquina contra el SARS-CoV-2 sea precisamente éste. Sin embargo, es importante mencionar que múltiples mecanismos pueden estar involucrados y que se ha demostrado que la cloroquina muestra actividad antiSARS-CoV en cultivo celular incluso cuando se administra después de la absorción viral. La cloroquina es una base débil que queda atrapada en organelos de pH bajo interfiriendo con su acidificación, lo que conduce, por ejemplo, a un aumento en el pH lisosómico. Esto a su vez dificulta su fusión con vesículas que han sido internalizadas; lo que en el caso de SARS-CoV-2 detiene el virus en los endosomas inhibiendo la fusión/replicación viral. Además, es probable que la cloroquina presente efectos en el huésped, independientemente de la acción viral directa, atenuando la expresión de factores y receptores proinflamatorios que pueden inducir el síndrome de dificultad respiratoria aguda, que es el principal responsable de la mortalidad asociada al coronavirus.



LA NANOTECNOLOGÍA SE HA CONVERTIDO EN UNA ESTRATEGIA CENTRAL PARA LUCHAR CONTRA EL CORONAVIRUS, EN DONDE LA CONFRONTACIÓN OCURRIRÁ EN LA MISMA ESCALA DIMENSIONAL, LA ESCALA NANOMÉTRICA. SERÁ UNA LUCHA DIMINUTA, PERO DE PROPORCIONES GLOBALES.

● Perspectivas futuras

El nuevo coronavirus SARS-CoV-2 está mostrando ser todo un reto científico y tecnológico. Pero sin lugar a duda, a través de un cuidadoso estudio de sus características estructurales, del mecanismo a través del cual se propaga e infecta, y mediante el desarrollo de metodologías innovadoras para su detección, diagnóstico y tratamiento, podremos encontrar las soluciones más apropiadas para combatirlo y vencerlo. La nanotecnología se ha convertido en una estrategia central para luchar contra el coronavirus, en donde la confrontación ocurrirá en la misma escala dimensional, la escala nanométrica. Será una lucha diminuta, pero de proporciones globales. Sin duda, triunfaremos.



Miguel Ángel Méndez Rojas

AUTOR DE CORRESPONDENCIA

Doctor en Química por la Universidad Cristiana de Texas (EE. UU.) y profesor titular senior del Departamento de Ciencias Químico-Biológicas en la UDLAP desde 2003. Autor de 98 publicaciones en química, nanociencia y nanotecnología; quince capítulos en libros y tres libros de divulgación científica. Es investigador nacional (SNI) nivel 2. Premio Estatal de Ciencia y Tecnología 2013 en el área de ciencias exactas y naturales. Miembro de la American Chemical Society, la Royal Society of Chemistry y la Sociedad Química de México. Egresado de la Licenciatura en Química (UDLAP, 1997). miguel.mendez@udlap.mx



Jessica Flood Garibay

Maestra en Ciencias Químicas por la Universidad de Toronto (2011). De 2012 a 2017 fue profesora de Química en el ITESM-CCM. Cuenta con cinco publicaciones científicas en el área de química bioinorgánica y nanomedicina. Candidata a doctor en el programa de Doctorado en Biomedicina Molecular en la UDLAP. Egresada de la Licenciatura en Química (UDLAP, 2006). jessica.floodgy@udlap.mx

REFERENCIAS

- Angulo-Molina, A. y Méndez-Rojas, M. A. (2017). Nanomedicamentos. En Castro, L. I. (ed.), *Retos actuales en Farmacovigilancia*. México: Editorial UDLAP.
- Corum, J. y Zimmer, C. (2020). Bad news wrapped in protein: inside the coronavirus genome. *The New York Times*. Recuperado de <https://www.nytimes.com/interactive/2020/04/03/science/coronavirus-genome-bad-news-wrapped-in-protein.html>
- Flood-Garibay, J., Castro-Pastrana, L. I. y Méndez-Rojas, M. A. (2019). Recent advances in the development of mesoporous anti-cancer drug nanocarriers. *Frontiers in Anti-Cancer drug discovery*, 10, 23-70. DOI: 10.2174/978981140071119100008
- Hu, T. Y., Frieman, M. y Wolfram, J. (2020). Insights from Nanomedicine into Chloroquine Efficacy against COVID-19. *Nature Nanotechnology*, 15, 247-249. doi:10.1038/s41565-020-0674-9.
- Lim Y. X., Ng Y. L., Tam J. P. y Liu D. X. (2016). Human Coronaviruses: A Review of Virus-Host Interactions. *Diseases*, 4(3), 26.
- Méndez-Rojas, M. A., Angulo Molina, A. y Aguilera-Portillo, G. (2016). Nanomedicine: small steps, big effects. En B. I. Kharisov, O. V. Kharissova y U. Ortiz-Méndez (eds.), *CRC Concise Encyclopedia of Nanotechnology*.
- Méndez-Rojas, M. A., García de la Rosa, L. A., Flood-Garibay, J. y Veloz-Castillo, M. F. (2017). Investigación y desarrollo de nanomateriales para aplicaciones biomédicas. *Entorno UDLAP*, 4(1), 13-21.
- Ramírez-Navarro, H. R., Polesnak, P., Vázquez-Chagoyan, J. C., Pedroza-Montero, M. R., Reyes-Leyva, J. R., Angulo-Molina, A. y Méndez-Rojas, M. A. (2020). Magnetic Immunoconjugate Nanoplatfor for Easy Colorimetric Detection of NS1 Protein of Dengue Virus in Infected Serum. *Nanoscale Advances*. <https://doi.org/10.1039/D0NA00251H>
- Saylan, Y., Erdem, Ö., Ünal, S. y Denizli, A. (2019). An Alternative Medical Diagnosis Method: *Biosensors for Virus Detection*. *Biosensors (Basel)*, 9(2), 1-22.
- van Doremalen, N., Bushmaker, T., Morris, D. H., et al. (2020). Aerosol and surface stability of SARS-Cov-2 as compared with SARS-Cov-1. *The New England Journal of Medicine*.
- Yachay Tech (2020). *Universidad Yachay Tech desarrolló nanopartículas especiales para que miles de pruebas por Covid-19 se realicen en Ecuador*. Recuperado de <https://www.yachaytech.edu.ec/noticia/nanopartículas-covid-19/>
- Zhao, Z., Cui, H., Song, W., Ru, X., Zhou, W. y Yu, X. (2020). A simple magnetic nanoparticles-based viral RNA extraction method for efficient detection of SARS-CoV-2. *BioRxiv*. DOI: 10.1101/2020.02.22.961268.

► SARS-CoV2: a molecular view

SARS-COV-2: una visión MOLECULAR

Por:  María Fernanda Batiz-Sayavedra · Paola Méndez-Muñoz ·
Irene Vergara-Bahena · Ana Eugenia Ortega-Regules ·
José Daniel Lozada-Ramírez



◆◆ PALABRAS CLAVE

Coronavirus · SARS-CoV-2 · COVID-19 ·
Vacuna · Pandemia

◆◆ SUMMARY

In late 2019 emerged in Wuhan, China, a novel coronavirus known as SARS-CoV-2, causing the disease known as COVID-19. This is transmitted via saliva droplets and mucus, as well as through infected objects. The pandemic originated by this virus has affected health and economy worldwide. For this, it is important to study the characteristics of SARS-CoV-2 and thus move towards the discovery of possible treatments, both for prevention and the clinical stage; as well as to be able to foresee a new outbreak of infection by any member of the Coronaviridae family. With this purpose, this article reviews the molecular aspects of the virus, in addition to presenting a comparison between this and other viruses in the family. Furthermore, the possible origin of the pathogen is discussed, presenting as the greater probability zoonosis, and perspectives on the progress of the development of a vaccine are described.

◆◆ RESUMEN

A finales de 2019 surgió en Wuhan, China, un nuevo coronavirus denominado SARS-CoV-2, causante de la enfermedad conocida como COVID-19. Ésta se transmite mediante gotas de saliva y moco, así como objetos infectados. La pandemia originada por este virus ha llegado a afectar la salud y la economía mundial. Por esta razón es importante estudiar las características de SARS-CoV-2 y, de esta manera, avanzar para encontrar posibles tratamientos, tanto para la prevención como para la etapa clínica; así como para ser capaces de prever un nuevo brote de infección por algún miembro de la familia *Coronaviridae*. Con este propósito, el presente artículo aborda los aspectos moleculares del virus, además de presentar una comparación entre éste y otros virus de la familia. Asimismo, se tratan aspectos sobre el posible origen del patógeno, presentando como mayor probabilidad la zoonosis y se darán las perspectivas en los avances del desarrollo de una vacuna.

◆◆ KEYWORDS

Coronavirus · SARS-CoV-2 · COVID-19 ·
Vaccine · Pandemic

● Súbitamente, todo cambió

El mundo ha cambiado desde la aparición del nuevo coronavirus, SARS-CoV-2 (Coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo 2, por sus siglas en inglés), afectando no sólo la salud a nivel global, sino también la economía de las naciones y su desarrollo. El brote epidémico que ha causado cientos de miles de muertes a lo largo del planeta, provocando alarma y preocupación, lo que hace evidente la necesidad de investigar sobre las enfermedades transmitidas de los animales a los seres humanos (de origen zoonótico), en su atención y tratamiento, en la forma en la que los gobiernos hacen frente a dichas enfermedades y en cómo se destinan recursos en las áreas prioritarias como la investigación y la atención sanitaria de las poblaciones.

1ER CORONAVIRUS SE REPORTÓ

EN 2002

EN

GUANGDONG,
CHINA



Donde aparecieron varios casos con neumonía atípica.

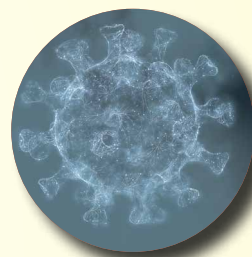
● SARS-CoV-2: una descripción general

Hasta antes de 2002, los coronavirus se asociaban a enfermedades respiratorias leves en aves y mamíferos, aislándose por primera vez en humanos en 1960; durante este tiempo, conocido por causar el resfriado común (catarro). El primer brote de la enfermedad grave en humanos causada por coronavirus se reportó en 2002, en Guangdong China, donde aparecieron varios casos con neumonía atípica (Zuckerman *et al.*, 2004). El nuevo coronavirus 2019-nCoV representa una preocupación y emergencia global (WHO, 2020a), particularmente por la falta de información cuantitativa y cualitativa sobre sus aspectos genómicos y proteómicos (Hassan *et al.*, 2020). El virus se denomina SARS-CoV-2 y forma parte del orden Nidovirales, familia *Coronaviridae*, subfamilia *Coronavirinae*, siendo que la subfamilia se divide en cuatro géneros que conforman dos clados, uno agrupando los alfa (α)-, delta (δ)- y gamma (γ)-coronavirus y el segundo al género beta (β)-coronavirus (Cui *et al.*, 2019; Shereen *et al.*, 2020). El género β se divide a su vez en cinco linajes; linaje A (*Embevirus*), B (*Sarbecovirus*), C (*Merbecovirus*), D (*Nobecovirus*) y E (*Hibecovirus*) (Shereen *et al.*, 2020; Chan *et al.*, 2020a; Wu *et al.*, 2020a, Wu *et al.*, 2020b). Hasta hoy, se conocen siete especies patógenas de humanos, dos de ellas α -coronavirus, HCoV-229E y HKU-NL63, y cinco β -coronavirus, HCoV-OC43 y HCoV-HKU1 (*Embevirus*); SARS-CoV, que causó la epidemia de 2002-2003, y SARS-CoV (*Sarbecovirus*); y MERS-CoV, responsable de la epidemia de 2012 en Medio Orien-

te (*Merbecovirus*). De los siete, se considera que cuatro, HCoV-229E, HKU-NL63, SARS-CoV y MERS-CoV, se originaron de murciélagos, que son los mayores reservorios de α - y β -coronavirus, por lo que es altamente probable que SARS-CoV-2 también (Drexler *et al.*, 2014; Cui *et al.*, 2019; Wu *et al.*, 2020a). SARS-CoV-2 es el más recientemente patógeno humano reconocido y el tercero que ocasiona un síndrome clínico severo, sumándose a SARS-CoV y a MERS-CoV (Ceccarelli *et al.*, 2020).

La enfermedad causada por SARS-CoV-2, llamada COVID-19, es altamente transmisible y patógena, potencialmente mortal y de gran preocupación mundial (Hassan *et al.*, 2020; Shereen *et al.*, 2020). El tiempo de incubación es de uno a catorce días, aunque hay un gran número de personas infectadas asintomáticas (Ceccarelli *et al.*, 2020). SARS-CoV-2, al igual que SARS-CoV, es un β -coronavirus causante de neumonía con lesión alveolar difusa que provoca el síndrome respiratorio agudo severo (Peiris *et al.*, 2004; Pyrc *et al.*, 2007) y lesión aguda en el miocardio y daño crónico del sistema cardiovascular, de aquí la importancia del tratamiento protector del sistema circulatorio (Zheng *et al.*, 2020). Se cree que, junto con diferentes cepas de virus de la influenza, adenovirus, otros coronavirus (229E, NL63, OC43), bocavirus humano, metapneumovirus humano, virus de parainfluenza (1-3), rinovirus y virus sincicial respiratorio (A y B), entrará al grupo de infecciones estacionales. Tanto MERS-CoV, SARS-CoV y SARS-CoV-2 se contagian a huma-

El nuevo **coronavirus 2019-nCoV** representa una preocupación y emergencia global, particularmente por la falta de información cuantitativa y cualitativa sobre sus aspectos genómicos y proteómicos.



El virus se denomina **SARS-CoV-2** y forma parte del orden Nidovirales, familia *Coronaviridae*, subfamilia *Coronavirinae*.

La enfermedad causada por **SARS-CoV-2**, es altamente transmisible y patógena, potencialmente mortal y de gran preocupación mundial (Hassan et al., 2020; Shereen et al., 2020).

43

nos como infecciones nosocomiales; de igual manera, se ha observado que la transmisión de SARS-CoV-2 ocurre en el ambiente familiar y por personas cercanas (Guo et al., 2020), a través de gotas pequeñas de saliva y moco con partículas virales y del contacto directo con objetos infectados (Hassan et al., 2020; Ceccarelli et al., 2020).

● SARS-CoV-2 desde el punto de vista molecular

Los coronavirus poseen ARN monocatenario positivo asociado a nucleoproteínas, es decir, es de cadena simple y puede ser traducido inmediatamente en la célula infectada. Dicho ARN contiene de 26-32 kilo bases (kb) (Shereen et al., 2020; Walls et al., 2020) y comprende de seis a catorce marcos de lectura abierta (ORF) (Guo et al., 2020; Wu et al., 2020). Estos virus pleomórficos y envueltos (capa externa lipídica) tienen tamaños entre los 65-125 nm de diámetro, presentando una estructura en forma de corona debida a proyecciones en forma de espigas o espículas de proteína (S) que sobresalen de su superficie, de allí su nombre, coronavirus o virus corona (figura 1). Los genes de los coronavirus codifican las proteínas implicadas en los procesos de su replicación (15 o 16 proteínas relacionadas a la replicasa), así como cuatro o cinco proteínas estructurales (incluyendo la nucleocápside y las espigas) y de 1 a 8 proteínas accesorias (Perlman y Netland, 2009; Boheemen et al., 2012), siendo estas últimas las responsables de la unión a la

célula que va a ser infectada. El ORF1a/b codifica para la síntesis de proteínas de replicación (incluidas pp1ab y pp1a) y comprende dos tercios (>60%) de su genoma (Perlman y Netland, 2009; Guo et al., 2020). Estas proteínas se sintetizan como una poliproteína (proteína inactiva) que es cortada por proteólisis para dar origen a 15 o 16 proteínas no estructurales: ribosa-2'-O-metiltransferasa (2'OMT); 3'→5' exonucleasa (ExoN); helicasa (Hel); endoribonucleasa específica de uridilato (NendoU); ARN polimerasa dependiente de ARN (RDRP) y proteína de unión a ARN monocatenario (ssRBP). El extremo 3' del ARN viral codifica para cuatro proteínas estructurales: espiga (S), membrana (M), envoltura (E) y nucleocápside (N), además de proteínas accesorias específicas para cada virus (Perlman y Netland, 2009) (figura 1).

Específicamente, SARS-CoV-2 tiene doce (Chan et al., 2020b) o catorce (Wu et al., 2020) ORFs y, al igual que para todos los coronavirus, el primer ORF (5'→3') es ORF1a/b (figura 2). Los genes que se leen río abajo generan las proteínas estructurales y accesorias; S, que se lee a partir del ORF2; E (ORF4), M (ORF5), N (ORF9) y las proteínas accesorias (ORF3a/b, ORF6, ORF7a/b, ORF8b, ORF9b y ORF10 u ORF14) (Guo et al., 2020). Se propone que la proteína accesoria codificada por el ORF8 de *Sarbecovirus* de los β -coronavirus, proviene de los coronavirus de murciélago bat-CoVYNLF31C y bat-YNLF34C (Chan et al., 2020b).

Las proteínas S son glicoproteínas triméricas que tienen afinidad por la enzima hACE2



LOS CORONAVIRUS POSEEN ARN MONOCATENARIO POSITIVO ASOCIADO A NUCLEOPROTEÍNAS, ES DECIR, ES DE CADENA SIMPLE Y PUEDE SER TRADUCIDO INMEDIATAMENTE EN LA CÉLULA INFECTADA.

Tabla 1. Vacunas contra COVID-19 en desarrollo (WHO, 2020b, c; NIH, 2020).

Desarrollador	Tipo de vacuna	Fase	Plataforma base
CanSino Biological Inc./Beijing Institute of Biotechnology	Vector adenoviral tipo 5, no replicativo	Fase clínica 2 Fase clínica 1	Ébola
Inovio Pharmaceuticals	Plásmido de ADN	Fase clínica 1	Lassa, Nipah / HIV / Filovirus / HPV / Cáncer indications / Zika / Hepatitis B
Beijing Institute of Biological Products Wuhan Institute of Biological Products	Virus SARS-CoV-2 inactivado	Fase clínica 1	
Sinovac	Virus SARS-CoV-2 inactivado + alum (adyuvante)	Fase clínica 1	SARS
Moderna/NIAID	mRNA encapsulado	Fase clínica 1	Diversas plataformas: ébola, Marburgo, HIV, Zika, influenza, HPV, SARS-CoV, etcétera.
WRAIR/U.S. Army Medical Research Institute of Infectious Diseases/ Clover Biopharmaceuticals Inc./GSK Vaxil Bio AJ Vaccines Genrex/EpiVax/ University of Georgia Sanofi Pasteur Novavax Heat Biologics/University of Miami University of Queensland/GSK/ Baylor College of Medicine iBio/CC-Pharming	Subunidad de la proteína S	Estudios preclínicos	
GeoVax/BravoVax/ Janssen Pharmaceutical Companies/ University of Oxford/ Altimmune/ Greffex/ Vaxart/ ExpresS2ion	Vector No replicativo	Estudios preclínicos	
Codagenix/Serum Institute of India	Virus atenuado	Estudios preclínicos	
Inovio Pharmaceuticals Takis/Applied DNA Sciences/Evvivax Zydus Cadila	ADN	Estudios preclínicos	

(enzima convertidora de angiotensina humana 2, por sus siglas en inglés), a la que utilizan como receptor y que se expresa en varios tipos de células humanas (figura 3). Estas proteínas S se componen de dos subunidades, S1 y S2, siendo que S1 tiene dos dominios, amino terminal y carboxilo terminal, este último actuando como sitio de unión al receptor (RBD). Este RBD se une débilmente al hACE2, por lo que el virus puede infectar múltiples hospedadores. No obstante, aunque SARS-CoV y SARS-CoV-2 se unen a hACE2, el mecanismo de reconocimiento entre S y hACE2 es diferente para cada virus. Por ejemplo, para hACE2, el residuo de aminoácido Lys31 establece interacción iónica con Glu35, mientras que Lys353 con Asp38, como resultado de la presencia de Tyr442, Asn479 y Thr487 en el RBD de la proteína S de SARS-CoV, siendo distintas a las interacciones que se dan entre hACE2 (únicamente entre Lys353 con Asp38),

debido a una composición de aminoácidos distinta en SARS-CoV-2, Leu455; Gln493 y Asn501 en el RBD de S (figura 4) (Shang *et al.*, 2020a). Por lo anterior, se puede decir que la unión de la proteína S de SARS-CoV-2 parece estar optimizada para la unión con hACE2 (Andersen *et al.*, 2020; Li *et al.*, 2003; Perlman y Netland, 2009). Otros coronavirus como el NL63 humano (HCoV-NL63), que causa enfermedad leve, también usa hACE2 para ingresar a la célula, uniéndose a otra región y de diferente manera a la que se une S de SARS-CoV y de SARS-CoV-2 (Hofmann *et al.*, 2005; Li *et al.*, 2007). hACE2 tiene un papel crucial para la replicación efectiva del virus, siendo que al afectarse este receptor disminuye el número de virus que pueden ingresar a la célula y, por lo tanto, el número de replications virales. Es por esto que se considera que el sistema de angiotensina tiene un rol esencial en la lesión aguda severa del pul-

món; sin embargo, este receptor tiene un papel protector en la insuficiencia pulmonar aguda causada por aspiración de ácido o por sepsis, esto debido a que se ha observado que su disminución tiene consecuencias negativas en estos casos (Kuba *et al.*, 2005; Imai *et al.*, 2005). En el virus de influenza aviar, la envoltura contiene hemaglutinina, que cumple con una función similar a la de la proteína de espiga del SARS-CoV-2 (Andersen *et al.*, 2020).

Por otro lado, N es necesaria para la encapsidación del ARN del virus, actúa como antagonista del interferón (IFN), por lo tanto, evita su inducción y señalización (Perlman y Netland, 2009). Las proteínas E son integrales de membrana con función de morfogénesis, ensamblaje y gemación del virus, además de canal iónico para la replicación viral (Wilson *et al.*, 2004), sabiéndose que su ausencia causa la inhibición parcial de la liberación del virus (SARS-CoV) (Dediego *et al.*, 2006). Finalmente, los genes que codifican las proteínas accesorias están intercalados entre los genes estructurales y se cree que son importantes para la replicación en el hospedero natural (Perlman y Netland, 2009).

El genoma completo de SARS-CoV-2 tiene identidad de secuencia de nucleótidos del 79.6% con relación a la secuencia de los virus SARS-CoV BJ01 y Tor2 (ambos SARS-CoVs); del 88-89% con los virus bat-SL-CoVZC45 y ZXC21; y del 96% con el RaTG13 (coronavirus de murciélago no relacionado con SARS) (Zhou *et al.*, 2020). Esta homología en las secuencias de nucleótidos se traduce en un elevado porcentaje de identidad de aminoácidos de S (77-83%) con los SARS-CoVs y (82%) con bat-SL-CoVZC45 (Wu *et al.*, 2020b, Sardar *et al.*, 2020). Cuando la secuencia genética completa de SARS-CoV-2 se comparó con la de otros coronavirus se observó que, sorprendentemente, tienen mayor cercanía con los coronavirus de murciélago previamente mencionados, ya sean aquellos relacionados con SARS (denominados SL o SARS-like) o aquellos que no, que con los SARS patógenos de humanos (Wu *et al.*, 2020a, Sardar *et al.*, 2020). Lo anterior proporciona las claves para determinar el origen genético del SARS-CoV-2 y que la fuente primaria de contagio y evolución es a partir de estos mamíferos (figura 5).

● El proceso de infección

La infección comienza cuando el virus tiene acceso al organismo a través de las mucosas del tracto respiratorio, donde el ciclo de vida del virus tiene lugar al generarse la unión de S, a través de su RBD, a hACE2. Este reconocimiento provoca un cambio conformacional de S que fomenta la fusión de la membrana de SARS-CoV-2 siguiendo una ruta endosómica. Posteriormente, se libera el ARN⁺ del virus, desnudo, el cual se traduce para generar las replicasas pp1a y 1 ab, que son proteolíticamente cortadas por proteasas virales en pequeños productos. Una polimerasa produce ARNm subgenómicos por transcripción discontinua (varios ORFs), traducidos a proteínas virales (S, E, M, N y accesorias). Las proteínas y el ARN (positivo y asociado a nucleoproteínas) son ensamblados en el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi de la célula hospedera para generar viriones, para luego ser transportado a través de vesículas al exterior de la célula por exocitosis, y estos viriones infectarán nuevas células (Perlman y Netland, 2009; Sheeren *et al.*, 2020; Hoffmann, *et al.*, 2020).

● SARS-CoV-2, comparado con otros virus

Aunque SARS-CoV-2 tiene una relación más estrecha con los coronavirus que afectan al murciélago, es de gran relevancia comprender cuáles son las similitudes y diferencias con SARS-CoV (figura 2), ya que ésta es la referencia más cercana en cuanto a coronavirus patógenos de humanos. El análisis de nucleótidos indica que existen dominios altamente conservados entre ambos virus, particularmente en la primera proteína no estructural (nsp1) codificada por ORF1a/b y en la subunidad 2 del gen S (S2) por ORF2 (Chan *et al.*, 2020b; Wu *et al.*, 2020b). Las principales diferencias genéticas entre SARS-CoV-2 y SARS-CoV se encuentran en tres regiones; ORF3, ORF8 y gen S (Cui *et al.*, 2020). ORF3a es genéticamente cercano a los SARS-CoVs humanos, sin embargo, la proteína codificada por ORF3b es considerablemente más larga en SARS-CoV (154 residuos de aminoácidos) que la codificada por el mismo ORF en SARS-CoV-2 (22 residuos) (Sheeren *et al.*, 2020; Wu *et al.*, 2020a). También, ORF3b de SARS-CoV-2 codifica para una supuesta pro-



LA INFECCIÓN COMIENZA CUANDO EL VIRUS TIENE ACCESO AL ORGANISMO A TRAVÉS DE LAS MUCOSAS DEL TRACTO RESPIRATORIO, DONDE EL CICLO DE VIDA DEL VIRUS TIENE LUGAR AL GENERARSE LA UNIÓN DE S, A TRAVÉS DE SU RBD, A HACE2.



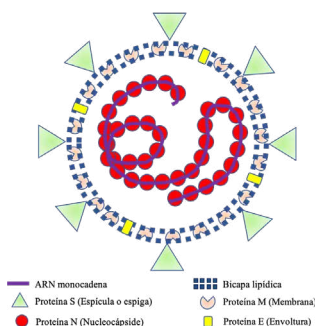
teína (putativa) de 4 hélices, la cual no presenta homología a ninguna existente en SARS-CoV ni en coronavirus bat-SL (Chan *et al.*, 2020b). La función de ORF3b en SARS-CoV es antiinterferón (IRF), a través de la regulación de la actividad del factor regulador de IFN (IRF3). Sin embargo, otros coronavirus semejantes a SARS, incluyendo SARS-CoV-2, tienen truncado el extremo C-terminal de la proteína ORF3b, el cual corresponde a una señal de localización nuclear que es la antagonista de la función IFN. A pesar de ello, se ha demostrado que en algunos virus semejantes a SARS-CoV, que poseen la proteína truncada, ésta es capaz de antagonizar IFN a través de mecanismos distintos (Zhou *et al.*, 2012). Sin embargo, otros estudios indican que esta función anti-IRF se ha perdido en otros SARS-CoV de murciélagos (Cui, Li y Shi, 2019), y particularmente importante, contra IRF tipo I en IRF-CoV-2, que muestra cierta sensibilidad ante el tratamiento con este interferón (Lokugamage, Schindewolf y Menachery, 2020).

La segunda diferencia relevante se observa en IRF8, IRF8a está ausente y IRF8b es más larga en SARS-CoV-2 (121 residuos contra 84 residuos en SARS-CoV) (Shereen *et al.*, 2020; Wu *et al.*, 2020a), aunque se observa por análisis de comparación que el IRF8b de SARS-CoV-2 sí es genéticamente cercano a los SARS-CoVs, incluyendo a los virus bat-SL-CoVZC45 y ZXC21 (Chan *et al.*, 2020b). Por otro lado, SARS-CoV-2 comparte 77.2% de aminoácidos idénticos con SARS-CoV de S, siendo parte de la diferen-

cia que SARS-CoV-2 tiene cambios en 4 de los 5 residuos de aminoácidos clave (Zhou *et al.*, 2020), además de tener 24 deleciones y que su secuencia es más larga (Ceccarelli *et al.*, 2020). Por ello, SARS-CoV-2 tiene una S con 1,274 residuos de aminoácidos mientras que la de SARS-CoV tiene 1256, compartiendo sus genes una identidad de nucleótidos del 86.9% (Chatterjee, 2020), aunque específicamente la región RBD de S tienen una identidad de aminoácidos de entre el 73-75%. Otras proteínas codificadas por SARS-CoV-2 también presentan variaciones, por ejemplo, E de SARS-CoV-2 tiene un residuo de aminoácido menos que en SARS-CoV, un aminoácido más en M (85% de identidad de nucleótidos) y tres residuos menos en N (88.3% de identidad de nucleótidos) (Chatterjee, 2020).

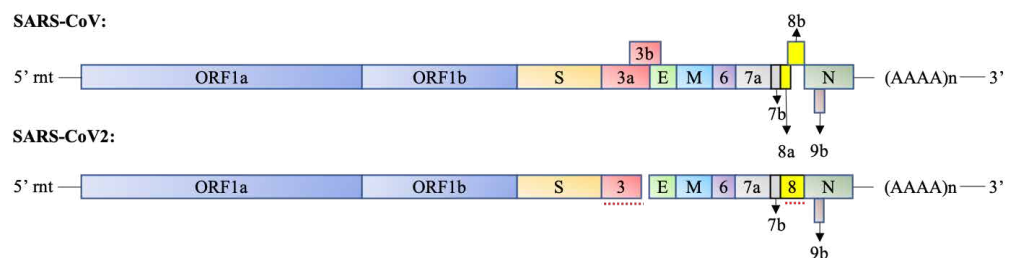
En cuanto a los virus de murciélago, los más cercanos a SARS-CoV-2 son bat-SL-CoVZC45 y ZXC21. En filogenias realizadas por Chan *et al.* (2020a) y Wu *et al.* (2020b), pertenecen al mismo clado, independientemente del gen comparado; incluyendo el gen S (82.3% de identidad de aminoácidos). S2 está altamente conservada, mientras que S1 tiene identidad de 77%, siendo el RBD el dominio con mayor divergencia. En otros virus de murciélago, tales como bat-SL-CoVRs7327, bat-SL-CoVRs4874 y bat-SL-CoVRs4231, las secuencias del RBD tienen una identidad de aminoácidos del 73.8-76.9% comparadas con SARS-CoV-2. Además, hay evidencia de recombinación del gen S entre bat-SL-CoVWIV1 y bat-SL-CoVRsSHC014 con SARS-CoV-2

Figura 1.

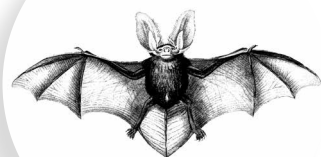


Representación de la estructura del virión de SARS-CoV-2 (adaptado de Shereen *et al.*, 2020; Perlman y Netland, 2009).

Figura 2.



Estructura de los ARNs de SARS-CoV y de SARS-CoV-2. Se resalta en líneas punteadas (rojo) las secuencias que generan proteínas con más diferencias (UTR = región no traducida, por sus siglas en inglés) (adaptado de Shereen *et al.*, 2020; Perlman y Netland, 2009).



SARS-COV-2 ESTÁ MUY RELACIONADO A DOS VIRUS DE MURCIÉLAGO, CAUSANTES DEL SÍNDROME RESPIRATORIO AGUDO SEVERO (SARS) (MARRA ET AL., 2003).

47

(Wuhan-Hu-1), entre los nucleótidos 1029 y 1652, que comprenden al RBD de S. Las regiones restantes (nucleótido 1 al 1029 y 1652 al final de la secuencia) de SARS-CoV-2 mantienen mayor relación con bat-SL-CoVZC45 y ZXC21 (Wu et al., 2020b). Por ende, bat-SL-CoVWIV1 y RsSHC014 tienen alta probabilidad de ser los otros β -coronavirus de donde proviene el gen S de SARS-CoV-2. Es importante hacer notar que S de bat-SL-CoVZC45 y ZXC21 no reconocen el receptor hACE2, sin embargo, bat-SL-CoVWIV1 y RsSHC014 sí son capaces de reconocerlo. La recombinación de RBD de SARS-CoV-2 con estos virus podría ser la clave de por qué reconoce al receptor humano, y puede ser la razón por la cual SARS-CoV-2 es más virulento (Shereen et al., 2020). Por otra parte, hay que considerar que el coronavirus de murciélago no relacionado con SARS, bat-CoVRaTG13, tiene una identidad de genoma total de 96.2% con SARS-CoV-2 y específicamente de 93% en el gen S. Bat-CoVRaTG13 tampoco es reconocido por el receptor hACE2, y al igual que bat-SL-CoVZC45 y ZXC21, RBD es variable (Zhou et al., 2020). En las filogenias realizadas por Zhou et al. (2020), bat-CoVRaTG13 se encuentra en el mismo clado que SARS-CoV-2 y conforma un clado hermano del grupo de bat-SL-CoVZC45 y ZXC21, es decir, SARS-CoV-2 está más cercanamente emparentado a RaTG13 que a los otros dos virus. Es relevante aclarar que las filogenias realizadas por Wu et al. (2020b) y por Chan et al. (2020a) no incluyen el genoma de bat-CoV-RaTG13.

● Rastreado el origen de SARS-CoV-2

Las infecciones zoonóticas causadas por virus han ocurrido periódicamente en la historia de la humanidad, tal es el caso del virus de la inmunodeficiencia humana VIH, el virus del ébola y, presuntamente, el SARS-CoV-2 (Sun et al., 2020). Actualmente, esto está altamente acep-

tado ya que, a partir de análisis evolutivos, se ha observado que los α -coronavirus y los β -coronavirus tienen como fuentes primarias roedores y murciélagos (Chan et al., 2020b). Ceraolo y Giorgi (2020) señalan una gran similitud entre las secuencias de los genomas de los CoV2019, algunas de hasta el 99%. Además, existen secuencias que comparten hasta el 96% de identidad, lo cual confirma su origen zoonótico. Dadas las similitudes genómicas y la elevada relación filogenética de SARS-CoV-2 con aquellos semejantes a SARS de murciélagos (Shereen et al., 2020), además de su gran capacidad recombinante, se ha determinado que la fuente primaria de contagio hacia los seres humanos son los murciélagos (Cui et al., 2019; Lu et al., 2020; Chan et al., 2020a). Adicionalmente, los murciélagos herradura del género *Rhinolophus* presentan anticuerpos contra SARS-CoV, confirmando que son fuente primaria de estos virus (Shi y Hu, 2008). Recientemente se ha establecido la presencia del virus en los géneros de murciélagos *Pipistrellus* y *Perimyotis*, evidenciando la importancia de estos organismos como medio de transmisión viral (Annan et al., 2013; Huynh et al., 2012; Lau et al., 2013).

SARS-CoV-2 está muy relacionado a dos virus de murciélago, causantes del síndrome respiratorio agudo severo (SARS) (Marra et al., 2003). A pesar de su origen en murciélagos, estos virus tienden a ser transmitidos a otras especies de mamíferos que permiten su diseminación, funcionando como intermediarios (vectores) para la infección hacia los seres humanos. Tal es el caso de los β -coronavirus que han causado estragos anteriormente, SARS-CoV (2002-2003) y MERS-CoV (2012), que llegaron a humanos usando especies intermediarias, civetas de las palmeras (*Paradoxurus hermaphroditus*) y camellos (*Camelus dromedarius*), respectivamente (Cui et al., 2019; Kan et al., 2006), pero ambos con



A PESAR DE SU ORIGEN EN MURCIÉLAGOS, ESTOS VIRUS TIENDEN A SER TRANSMITIDOS A OTRAS ESPECIES DE MAMÍFEROS QUE PERMITEN SU DISEMINACIÓN, FUNGIENDO COMO INTERMEDIARIOS (VECTORES) PARA LA INFECCIÓN HACIA LOS SERES HUMANOS.

origen en murciélagos. Por ello, se ha planteado que el intermediario de SARS-CoV-2 sea el pangolín malayo (*Manis javanica*), además de que varios coronavirus que infectan al pangolín son muy similares (Zhang *et al.*, 2020). Se han observado especies silvestres con diferentes virus de la familia *Coronaviridae*, muchos de los cuales no han estado en contacto con el ser humano, pero que representan un riesgo, pues podrían ocasionar diferentes enfermedades en el futuro. Por esto, es vital que se dimensionen los riesgos de convivir con especies silvestres, así como de consumir productos derivados de éstas. Según Andersen *et al.* (2020), este es un tipo de evento de emergencia de enfermedad natural del que se ha advertido durante muchos años.

Algunos consideran que SARS-CoV-2 es una creación de laboratorio, tanto un accidente como una creación intencional. Sin embargo, esto es improbable, puesto que la secuencia del RBD de la proteína S no tiene una afinidad óptima para unirse a su receptor, la enzima convertidora de la angiotensina 2 (hACE2). Se considera que esta emergencia de enfermedad natural se había advertido por muchos años, ya que la vida silvestre contiene muchos coronavirus con

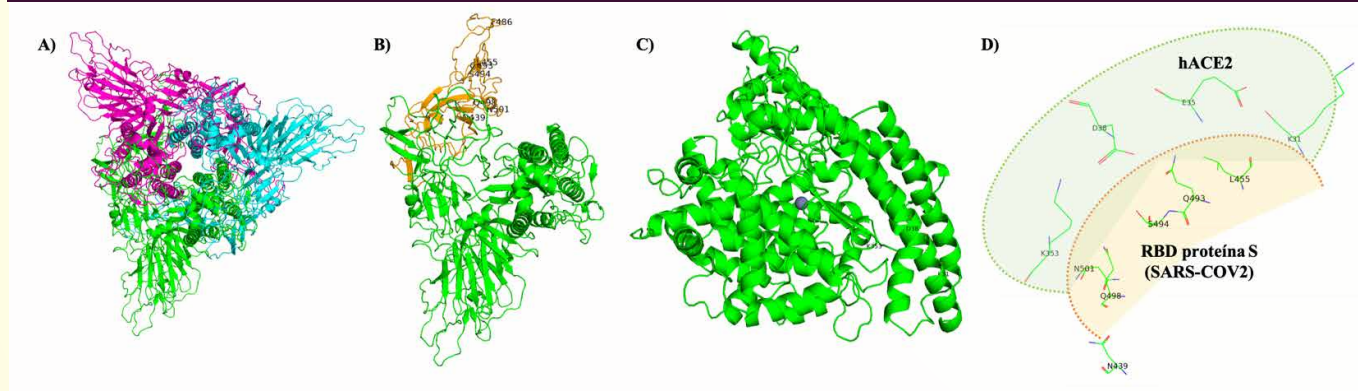
el potencial de infectar humanos, por lo que debemos prevenir una próxima emergencia reduciendo la exposición a la vida silvestre (Andersen *et al.*, 2020).

● Una vacuna contra SARS-CoV-2

El desarrollo de una vacuna es un proceso largo y complejo que involucra estudios preclínicos y clínicos para evaluar su eficacia y seguridad. Las vacunas se desarrollan, aprueban y regulan de manera similar a otros medicamentos. El tiempo que transcurre desde que comienza su desarrollo hasta que está disponible en el mercado es variable, se estima que puede tardar entre ocho y quince años para cumplir con las distintas fases de evaluación y aprobación por las entidades regulatorias (Han, 2015).

La evaluación preclínica toma de uno a dos años, se hacen experimentos *in vitro* donde se evalúa la capacidad de la vacuna para activar cultivos de células que secretan moléculas de la respuesta inmune, como las citocinas. También, se hacen diversas pruebas en modelos animales (ratones, cobayos y conejos) para medir la inmunogenicidad, los efectos fisiológicos, la toxicidad, diferentes dosis, la formula-

Figura 3.



A) Estructura 3-D de tres proteínas S (trímero) de SARS-CoV-2 asociadas. Elaboración con base en datos de NCBI y PDB id 6VSB.

B) Una unidad (monómero) de la proteína S de SARS-CoV-2, se indican los residuos de aminoácidos implicados en el reconocimiento con hACE2 (Asn439, Leu455, Phe486, Gln493, Ser494, Gln498 y Asn501) y se resalta en anaranjado el RBD (elaboración con base en datos de NCBI y PDB ID 6VSB).

C) Receptor hACE2, se indican los residuos de aminoácidos implicados en el reconocimiento con la proteína S de SARS-CoV-2 (Lys31, Glu35, Asp38 y Lys353) (elaboración con base en datos de NCBI y PDB ID 6M18).

D) Representación del reconocimiento entre el receptor hACE2 (verde) y el RBD de la proteína S de SARS-CoV-2 (anaranjado). Se indican los residuos de aminoácidos implicados en el reconocimiento (elaboración con base en datos de NCBI y PDB ID 6VMI y 2AJF).

Para la adquisición de los modelos se utilizaron herramientas bioinformáticas de SWISS-PROT (Waterhouse *et al.*, 2018) y las estructuras se modelaron usando PyMOL (2020) (los autores se basaron en Shang *et al.*, 2020b, Wrapp *et al.*, 2020 y Wan *et al.*, 2020 para la realización de los modelos).

ción y la vía de administración. En laboratorios con alto presupuesto, se utilizan primates no humanos. Los resultados del estudio preclínico definen el avance de la vacuna a la etapa clínica, las que no superan esta etapa, podrían ser modificadas para mejorar su respuesta o disminuir sus efectos tóxicos y se evalúan nuevamente; en algunos casos se descartan por completo (Han, 2015). La etapa clínica se divide en cuatro fases (I, II, III, IV), se realiza en humanos, y está regida por principios bioéticos y rigurosas medidas regulatorias para garantizar la seguridad de los participantes (Gomez *et al.*, 2013).

- **FASE I:** grupos pequeños de personas adultas sanas (20-100 individuos). Se evalúa la dosis, vía de administración, los efectos biológicos y la seguridad de la vacuna. Si los resultados son positivos, se avanza a la siguiente fase.
- **FASE II:** participan cientos de personas, entre ellas, puede haber grupos susceptibles a contraer la enfermedad. Se evalúa la capacidad inmunogénica y se determina si se previene la enfermedad, el esquema de vacunación y la forma de administración.
- **FASE III:** involucra a miles de personas, las pruebas se realizan de forma aleatoria en modalidad «doble ciego», que significa administrar la vacuna experimental en un cierto número de personas y, a la otra parte del grupo, se le da un placebo (una sustancia sin efecto terapéutico o tóxico). El objetivo es evaluar la eficacia y seguridad de la vacuna en un grupo grande de personas.
- **FASE IV:** la vacuna que haya tenido éxito en la fase III puede iniciar los trámites para la solicitud de registro ante la autoridad sanitaria local o internacional, con fines de comercialización y distribución masiva. Esta fase incluye la vigilancia permanente y el registro de los efectos no deseados asociados a la aplicación de la vacuna, así como efectos que no habían sido observados con anterioridad (Han, 2015; Gomez *et al.*, 2013).

En el caso de epidemias o pandemias el desarrollo de una vacuna es prioritario y se puede

acelerar. Esta carrera contra el tiempo representa un gran reto para investigadores, farmacéuticas y organismos regulatorios, sin embargo, al ser un problema de salud pública, todos los actores se coordinan para tener disponible la vacuna en el menor tiempo posible.

Bajo las circunstancias de la pandemia, se convoca a todos los profesionales que puedan aportar y acelerar el proceso de la investigación, la formulación y las pruebas preclínicas. Por otra parte, las instancias regulatorias como la FDA (Food Drug Administration) en Estados Unidos, la EMA (European Medicines Agency) en la Unión Europea, o COFEPRIS (Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios) en el caso de México, trabajan a marchas forzadas en la revisión y en los trámites administrativos para otorgar la licencia de aprobación, si la vacuna superó las pruebas necesarias.

Debido a la urgencia de tener una vacuna contra COVID-19 lo antes posible, varias organizaciones se han sumado para coordinar los esfuerzos de los grupos de investigación; entre las que podemos mencionar a la Organización Mundial de la Salud (OMS), la CEPI (The Coalition for Epidemic Preparedness Innovation), la fundación Bill & Melinda Gates y la organización Wellcome Trust, entre muchas otras. También hay participación importante de la industria farmacéutica, las instituciones de salud y los gobiernos.

A la fecha, al menos setenta grupos de investigación en todo el mundo están tratando de desarrollar una vacuna eficiente contra la COVID-19 (Khamsi *et al.*, 2020). Para «ganar» tiempo, algunos investigadores han comenzado a utilizar las plataformas que se usaron en el desarrollo de vacunas contra otros virus como el ébola (2013), influenza H1N1 (2009), coronavirus MERS (2012) y los avances para las múltiples vacunas contra VIH.

Para el desarrollo de la vacuna contra el SARS-CoV-2 hay al menos tres enfoques, de acuerdo con el material que se utiliza como antígeno, 1) el virus inactivado, 2) proteínas recombinantes 3) vacunas de ADN o RNAm que codifican para la proteína viral S. En este mo-

mento hay registrados dos protocolos en fase clínica I con una vacuna del SARS-CoV-2 inactivado (tabla 1). Por otra parte, varios grupos de investigación están utilizando vectores replicativos o no-replicativos, donde se inserta la información genética que codifica para la subunidad del trómero de la proteína S; con esta estrategia se busca que las células de la persona sinteticen la subunidad de la proteína S, misma que desencadenará la respuesta inmune. Los protocolos clínicos que hoy tienen el mayor avance (fase clínica II) utilizan un vector no replicativo de adenovirus tipo 5 (Ad-5) con el ARNm de una subunidad de la proteína S (tabla 1). Las vacunas que ya están en fases clínicas necesitan demostrar su inmunogenicidad, seguridad y tolerabilidad antes de su aprobación (Zhu *et al.*, 2020).

Una vez que la vacuna contra el COVID-19 esté lista, el siguiente reto es abastecer los millones de dosis que serán necesarios para la población mundial.

Una de las preguntas que preocupa a varios gobiernos, instituciones de salud y personas en general, es si habrá acceso equitativo a ella cuando esté aprobada; especialmente en los países en desarrollo, como México. Históricamente, se ha documentado que el acceso a la vacunación no es universal en condiciones normales, y menos aún, en el caso de las pandemias. Pensando en esta problemática, Méxi-

co y otros países han planteado que se haga un acuerdo en el que se establezca el acceso igualitario y oportuno a la vacuna en todo el mundo. También se requiere el financiamiento por parte de los países y organizaciones sin fines de lucro, que permita la producción en gran escala y así asegurar el abasto.

CONCLUSIÓN

Caracterizar el virus y comprender los eslabones que lo conforman es vital para el conocimiento de éste y a su vez, entenderlo es condicionante para poder desarrollar tratamientos capaces de combatirlo. La elaboración de una vacuna eficiente y accesible para cualquier persona que la requiera es siempre un reto y en el caso de una pandemia como la que vivimos, es una carrera contra el tiempo. Gracias a la colaboración entre científicos y organizaciones alrededor del mundo, es un reto que con seguridad se alcanzará. Esta, como otras pandemias, plantea la oportunidad de reflexionar sobre cómo debemos prepararnos para enfrentar este tipo de retos y, sobre la importancia que tiene apoyar al desarrollo científico y tecnológico. Igualmente, representa una llamada de atención con respecto a la relación existente con la fauna silvestre, es clara la necesidad de regular este tipo de interacciones, puesto que, de no hacerlo, esta no será la última pandemia a la que nos enfrentemos los seres humanos.



UNA VEZ QUE LA VACUNA CONTRA LA COVID-19 ESTÉ LISTA, EL SIGUIENTE RETO ES ABASTECER LOS MILLONES DE DOSIS QUE SERÁN NECESARIOS PARA LA POBLACIÓN MUNDIAL.

Figura 4

SARS-CoV2Human	----MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFL	56
SARS-CoVHuman	MFIFLLFLTLTSGSDLDRCTTFDDVQAPNYTQHTSSMRGVVYYPDEIFRSDTLYLTDLFL	60
SL-CoVZC45Bat	MLFFFLQFALVNSQCVNLTGRTPLNPNYTNSSQRGVYYPDTIYRSDTLVLSQGYFL	57
SL-CoVZXC21Bat	---MLFFFLQFALVNSQCD-LTGRTPLNPNYTNSSQRGVYYPDTIYRSDTLVLSQGYFL	56
	::: : .:* : .* ***** ::*.* :*. **	
SARS-CoV2Human	KCVNFNFGTLGTGVLTESNKKFLPFQFGRDIADTTDAVRDPQLEILDITPCSFGGVS	596
SARS-CoVHuman	QCVNFNFGTLGTGVLTPSSKRFQPFQFGRDVSDFDTSVRDPKTEILDITPCSFGGVS	582
SL-CoVZC45Bat	QCVNFNFGTLGTGVLTDSSKRFQSFQFQFGKASDFIDSVRDPQLEILDITPCSFGGVS	573
SL-CoVZXC21Bat	QCVNFNFGTLGTGVLTDSSKRFQSFQFQFGKASDFIDSVRDPQLEILDITPCSFGGVS	572
	:*****.***** .*:* .*****: * :*****:*****	
SARS-CoV2Human	VITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGNSVVFQTRAGCLIGAHEV	656
SARS-CoVHuman	VITPGTNTASSEVAVLYQDVNCTDVSTAIHADQLTPAWRIYSTGNNVFQTAGCLIGAHEV	642
SL-CoVZC45Bat	VITPGTNTSLEVAVLYQDVNCTDVPTTIHADQLTPAWRIYATGTNVFQTAGCLIGAHEV	633
SL-CoVZXC21Bat	VITPGTNTSSEVAVLYQDVNCTDVPTTIHADQLTPAWRIYATGTNVFQTAGCLIGAHEV	632
	*****: * :*****:*****:*****:*****:*****:*****	

SARS-CoV2Human	NNSYECDDIPGAGICASYQTQTNPRRARSVASQSIAYTMSLGAENSVAYSNNSTIAIPT	716
SARS-CoVHuman	DTSYECDDIPGAGICASYHTVS----LLRSTSQKSIVAYTMSLGAENSVAYSNNSTIAIPT	698
SL-CoVZC45Bat	NASYECDDIPGAGICASYHTAS----LLRSTSQKAIVAYTMSLGAENSVAYSNNSTIAIPT	689
SL-CoVZXC21Bat	NASYECDDIPGAGICASYHTAS----LLRSTGQKAIVAYTMSLGAENSVAYSNNSTIAIPT	688
	: *****: : * : *****: . : * : * : * : * : *	
SARS-CoV2Human	NFTISVTTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSIECSNLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDK	776
SARS-CoVHuman	NFSISITTEVMPVSMKTSVDCNMYICGDSIECSNLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDK	758
SL-CoVZC45Bat	NFTISVTTTEVMPVSMKTSVDCNMYICGDSIECSNLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDK	749
SL-CoVZXC21Bat	NFSISVTTTEVMPVSMKTSVDCNMYICGDSIECSNLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDK	748
	** : * : * : * : * : * : * : * : * : * : * : * : * : * : * : * : *	
SARS-CoV2Human	NTQEVFAQVKQIKYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPKPSKRSFIEDLLFNKVTADAGFIQK	836
SARS-CoVHuman	NTRVFAQVKQIKYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPKPSKRSFIEDLLFNKVTADAGFMKQ	818
SL-CoVZC45Bat	NTQEVFAQVKQIKYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPKPSKRSFIEDLLFNKVTADAGFIQK	809
SL-CoVZXC21Bat	NTQEVFAQVKQIKYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPKPSKRSFIEDLLFNKVTADAGFIQK	808
	** : *****: * : * : * : * : * : * : * : * : * : * : * : * : *	
SARS-CoV2Human	YGDCLGDIARDLCAQKFNGTLVLPPLLTDEMIAYTASALLAGTITSGWTFGAGAALQI	896
SARS-CoVHuman	YGECLGDIARDLCAQKFNGTLVLPPLLTDEMIAYTASALLAGTITSGWTFGAGAALQI	878
SL-CoVZC45Bat	YGDCLGDIARDLCAQKFNGTLVLPPLLTDEMIAYTASALLAGTITSGWTFGAGAALQI	869
SL-CoVZXC21Bat	YGDCLGDIARDLCAQKFNGTLVLPPLLTDEMIAYTASALLAGTITSGWTFGAGAALQI	868
	** : * : * : * : * : * : * : * : * : * : * : * : * : * : * : * : *	
SARS-CoV2Human	PFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSTASALGKLQDVVNQNA	956
SARS-CoVHuman	PFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNKAISQIQESLTTSTALGKLQDVVNQNA	938
SL-CoVZC45Bat	PFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQESLSTASALGKLQDVVNQNA	929
SL-CoVZXC21Bat	PFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNKAISQIQESLTTSTALGKLQDVVNQNA	928
	*****: * : * : * : * : * : * : * : * : * : * : * : * : *	
SARS-CoV2Human	QALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRDLKVEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAA	1016
SARS-CoVHuman	QALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRDLKVEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAA	998
SL-CoVZC45Bat	QALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRDLKVEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAA	989
SL-CoVZXC21Bat	QALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRDLKVEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAA	988
	*****: * : * : * : * : * : * : * : * : * : * : * : * : *	
SARS-CoV2Human	EIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGHYHLSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNT	1076
SARS-CoVHuman	EIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGHYHLSFPQAAPHGVVFLHVTYVPSQERNFT	1057
SL-CoVZC45Bat	EIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGHYHLSFPQSAPHGVVFLHVTYVPSQEKNT	1049
SL-CoVZXC21Bat	EIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGHYHLSFPQSAPHGVVFLHVTYVPSQEKNT	1048
	*****: * : * : * : * : * : * : * : * : * : * : * : * : *	
SARS-CoV2Human	PFYSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQS	116
SARS-CoVHuman	PFYSNVTGFHTINHT-----FGNPVPIPKDGIYFAATEKSNNVVRGWVFGSTMNKSQS	113
SL-CoVZC45Bat	PFYSNVSWYSLTTN-NAATKRTDNPILDFKDGIFAAATEHSNIIRGWIFGTTLDNSTQS	116
SL-CoVZXC21Bat	PFYSNVSWYSLTTN-NAATKRTDNPILDFKDGIFAAATEHSNIVRGWIFGTTLDNSTQS	115
	** : * : * : * : * : * : * : * : * : * : * : * : * : * : * : * : *	
SARS-CoV2Human	TAPAICHGKAHFPREGVFSNGTHWVFVQTNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVIGIINNNT	1136
SARS-CoVHuman	TAPAICHEGKAHFPREGVFSNGTHWVFVQTNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVIGIINNNT	1118
SL-CoVZC45Bat	TAPAICHEGKAHFPREGVFSNGTHWVFVQTNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVIGIINNNT	1109
SL-CoVZXC21Bat	TAPAICHEGKAHFPREGVFSNGTHWVFVQTNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVIGIINNNT	1108
	*****: * : * : * : * : * : * : * : * : * : * : * : * : *	
SARS-CoV2Human	VYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNES	1196
SARS-CoVHuman	VYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNES	1178
SL-CoVZC45Bat	VYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDIDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNES	1169
SL-CoVZXC21Bat	VYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDIDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNES	1168
	*****: * : * : * : * : * : * : * : * : * : * : * : * : *	
SARS-CoV2Human	LIDLQELGKYEYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMTILCCMTSCCCLKGCCSCGSCCKF	1256
SARS-CoVHuman	LIDLQELGKYEYIKWPWYVWLGFIAGLIAIVMTILCCMTSCCCLKGACSCGSCCKF	1238
SL-CoVZC45Bat	LIDLQELGKYEYIKWPWYVWLGFIAGLIAIVMTILCCMTSCCCLKGCCSCGSCCKF	1229
SL-CoVZXC21Bat	LIDLQELGKYEYIKWPWYVWLGFIAGLIAIVMTILCCMTSCCCLKGCCSCGSCCKF	1228
	*****: * : * : * : * : * : * : * : * : * : * : * : * : *	
SARS-CoV2Human	DEDDSEPVKGVKLHYT	1273
SARS-CoVHuman	DEDDSEPVKGVKLHYT	1255
SL-CoVZC45Bat	DEDDSEPVKGVKLHYT	1246
SL-CoVZXC21Bat	DEDDSEPVKGVKLHYT	1245
	*****: * : * : * : * : * : * : * : * : * : * : * : * : *	

Alineamiento de las secuencias de la proteína S de: a) SARS-CoV-2 (humano); b) SARS-CoV (humano); c) SL-CoVZC45 (murciélago); d) SL-CoVZXC21 (murciélago). Las identidades se muestran resaltadas en gris (*identidades: homología; semejanza). Los residuos de aminoácidos del RBD se resaltan en púrpura y los que diferencian el reconocimiento del RBD de S de SARS-CoV-2 con hACE2 y del RBD de S de SARS-CoV con hACE2, se resaltan en rojo (ver el texto: Asn439 y Arg426; Leu455 y Tyr442; Phe486 y Leu472; Gln493 y Asn479; Ser494 y Asp480; Gln498 y Tyr484; Asn501 y Thr487) (datos obtenidos de NCBI [2020] y de Ou et al.; 2020 [PDB ID 2AJF]).

Figura 5

Resumen del alineamiento de los genomas completos (ARNS) de: a) SARS-CoV-2 (humano); b) SL-CoVZC45 (murciélago); c) SL-CoVZXC21 (murciélago); d) SARS-CoV (humano) (elaboración con datos obtenidos de NCBI [2020]).



María Fernánda Batiz-Sayavedra

Estudiante de la Licenciatura en Bioquímica Clínica en la UDLAP. Forma parte del Programa de Honores desarrollando el proyecto de investigación «Estudio de la actividad antituberculosa de *Artemisa ludoviciana*». maria.batizsa@udlap.mx



Paola Méndez Muñoz

Estudiante de la Licenciatura en Biología en la UDLAP. Forma parte del Programa de Honores desarrollando el proyecto de investigación «Búsqueda y desarrollo de nuevos compuestos antimicrobianos». paola.mendezmu@udlap.mx



Dra. Irene Vergara Bahena

Licenciada en Farmacia por la Universidad Autónoma del Estado de Morelos. Maestra y doctora en Ciencias por la Universidad Nacional Autónoma de México-Instituto de Biotecnología. Miembro del Sistema Nacional de Investigadores Nivel I y coordinadora de la Licenciatura en Químico Farmacéutico Biólogo de la UDLAP. irene.vergara@udlap.mx



Dra. Ana Eugenia Ortega-Regules

Licenciada en Quimicofarmacobiología y Maestra en Biotecnología por la UDLAP. Doctora en Química Enológica por la Universidad de Murcia (España). Posdoctora por la Universidad Autónoma Metropolitana Iztapalapa (UAM-I) y por la UDLAP. Coordinadora de la Licenciatura en Ciencias de la Nutrición de la UDLAP de 2018 a la fecha. ana.ortega@udlap.mx



Dr. José Daniel Lozada-Ramírez

AUTOR DE CORRESPONDENCIA

Licenciado en Quimicofarmacobiología y Maestro en Biotecnología por la UDLAP. Doctor en Biología Fundamental (Bioquímica y Biotecnología Enzimática) por la Universidad de Murcia (España). Director del Departamento de Ciencias Químico Biológicas de la UDLAP de 2012 a 2015 y decano de la Escuela de Ciencias de la UDLAP de 2015 a la fecha. jose.lozada@udlap.mx

REFERENCIAS

- Andersen, K. G., Rambaut, A., Lipkin, W. I., Holmes, E. C. y Garry, R. F. (2020). The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nature Medicine*, 26(4), 450-452. doi: 10.1038/s41591-020-0820-9
- Annan, A., Baldwin, H. J., Corman, V. M., Klose, S. M., Owusu, M., Nkrumah, E. E., ... Drexler, J. F. (2013). Human Betacoronavirus 2c EMC/2012-related Viruses in Bats, Ghana and Europe. *Emerging Infectious Diseases*, 19(3), 456-459. doi: 10.3201/eid1903.121503
- Boheemen, S. V., Graaf, M. D., Lauber, C., Bestebroer, T. M., Raj, V. S., Zaki, A. M., ... Fouchier, R. A. M. (2012). Genomic Characterization of a Newly Discovered Coronavirus Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome in Humans. *MBio*, 3(6). doi: 10.1128/mbio.00473-12
- Ceccarelli, M., Berretta, M., Venanzi-Rullo E., Nunnari, G. y Cacopardo B. (2020). Differences and similarities between Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)-CoronaVirus (CoV) and SARS-CoV-2. Would a rose by another name smell as sweet? *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 24, 2781-2783.
- Ceraolo, C. y Giorgi, F. M. (2020). Genomic variance of the 2019-nCoV coronavirus. *Journal of Medical Virology*, 92(5), 522-528. doi: 10.1002/jmv.25700
- Chan, J. F.-W., Kok, K.-H., Zhu, Z., Chu, H., To, K. K.-W., Yuan, S. y Yuen, K.-Y. (2020b). Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerging Microbes & Infections*, 9(1), 221-236. doi: 10.1080/22221751.2020.1719902
- Chan, J. F.-W., Yuan, S., Kok, K.-H., To, K. K.-W., Chu, H., Yang, J., ... Yuen, K.-Y. (2020a). A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *The Lancet*, 395(10223), 514-523. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9
- Cui, J., Li, F. y Shi, Z.-L. (2018). Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*, 17(3), 181-192. doi: 10.1038/s41579-018-0118-9

- Dediego, M. L., Álvarez Enrique, Almazán Fernando, Rejas María Teresa, Lamirande, E., Roberts, A., ... Enjuanes, L. (2006). A Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus That Lacks the E Gene Is Attenuated In Vitro and In Vivo. *Journal of Virology*, 80(4), 1701-1713. doi: 10.1128/jvi.01467-06
- Drexler, J. F., Corman, V. M. y Drosten, C. (2014). Ecology, evolution and classification of bat coronaviruses in the aftermath of SARS. *Antiviral Research*, 101, 45-56. doi: 10.1016/j.antiviral.2013.10.013
- Flint, S. J., Enquist, L. W. (ed.), Racaniello, V. R., Rall, G. F. y Skalka, A. M. (2015). *Principles of virology*. Washington, D. C.: ASM Press.
- Gomez, P. L., Robinson, J. M. y Rogalewicz, J. A. (2013). Vaccine manufacturing. *Vaccines*, 44-57. doi: 10.1016/b978-1-4557-0090-5.00019-7
- Guo, Y.R., Cao, Q.-D., Hong, Z.-S., Tan, Y.-Y., Chen, S.-D., Jin, H.-J., ... Yan, Y. (2020). The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Military Medical Research*, 7(1). doi: 10.1186/s40779-020-00240-0
- Han, S. (2015). Clinical vaccine development. *Clinical and Experimental Vaccine Research*, 4(1), 46. doi: 10.7774/cevr.2015.4.1.46
- Hassan, S. S., Rout, R. K. y Sharma, V. (2020). A Quantitative Genomic View of the Coronaviruses: SARS-CoV2. doi: 10.20944/preprints202003.0344.v1
- Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., ... Pöhlmann, S. (2020). SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, 181(2). doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052
- Hofmann, H., Pyrc, K., Hoek, L. V. D., Geier, M., Berkhout, B. y Pöhlmann, S. (2005). Human coronavirus NL63 employs the severe acute respiratory syndrome coronavirus receptor for cellular entry. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(22), 7988-7993. doi: 10.1073/pnas.040946510
- Huynh, J., Li, S., Yount, B., Smith, A., Sturges, L., Olsen, J. C., ... Donaldson, E. F. (2012). Evidence Supporting a Zoonotic Origin of Human Coronavirus Strain NL63. *Journal of Virology*, 86(23), 12816-12825. doi: 10.1128/jvi.00906-12
- Imai, Y., Kuba, K., Rao, S. et al. (2005). Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*, 436, 112-116. <https://doi.org/10.1038/nature03712>
- Kan, B., Wang, M., Jing, H., Xu, H., Jiang, X., Yan, M., ... Xu, J. (2006). Molecular Evolution Analysis and Geographic Investigation of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-Like Virus in Palm Civets at an Animal Market and on Farms. *Journal of Virology*, 80(15), 7786-7786. doi: 10.1128/jvi.01072-06
- Khamsi, R. (2020). If a coronavirus vaccine arrives, can the world make enough? *Nature*, 580(7805), 578-580. doi: 10.1038/d41586-020-01063-8
- Kuba, K., Imai, Y., Rao, S., Gao, H., Guo, F., Guan, B., ... Penninger, J. M. (2005). A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nature Medicine*, 11(8), 875-879. doi: 10.1038/nm1267
- Lau, S. K. P., Li, K. S. M., Tsang, A. K. L., Lam, C. S. F., Ahmed, S., Chen, H., ... Yuen, K.-Y. (2013). Genetic Characterization of Beta-coronavirus Lineage C Viruses in Bats Reveals Marked Sequence Divergence in the Spike Protein of Pipistrellus Bat Coronavirus HKU5 in Japanese Pipistrelle: Implications for the Origin of the Novel Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus. *Journal of Virology*, 87(15), 8638-8650. doi: 10.1128/jvi.01055-13
- Li, W., Moore, M. J., Vasilieva, N., Sui, J., Wong, S. K., Berne, M. A., ... Farzan, M. (2003). Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*, 426(6965), 450-454. doi: 10.1038/nature02145
- Li, W., Sui, J., Huang, I.-C., Kuhn, J. H., Radoshitzky, S. R., Marasco, W. A., ... Farzan, M. (2007). The S proteins of human coronavirus NL63 and severe acute respiratory syndrome coronavirus bind overlapping regions of ACE2. *Virology*, 367(2), 367-374. doi: 10.1016/j.virol.2007.04.035
- Lokugamage K. G., Hage A., Schindewolf, C., Rajsbaum R. y Menachery V. D. (2020). SARS-CoV-2 is sensitive to type I interferon pretreatment. *bioRxiv*. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.07.982264>
- Lu, R., Zhao, X., Li, J., Niu, P., Yang, B., Wu, H., ... Tan, W. (2020). Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*, 395(10224), 565-574. doi: 10.1016/s0140-6736(20)30251-8
- Marra, M. A., Jones S. J., Astell C. R., Holt R. A., Brooks-Wilson A., Butterfield Y. S., Khattra J., Asano J. K., Barber S. A., Chan S. Y., ... Roper, R. L. (2003). The Genome Sequence of the SARS-Associated Coronavirus. *Science*, 300(5624), 1399-1404. doi: 10.1126/science.1085953
- National Center for Biotechnology Information (NCBI) (2020). NCBI Visual Data Dashboard. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/virus/vssi/>
- National Institutes of Health (NIH) (2020). Clinical Trials. Recuperado de <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00533741>
- Ou, X., Liu, Y., Lei, X. et al. (2020). Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nature Communications*, 11, 1620. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15562-9>
- Peiris, J. S. M., Guan, Y. y Yuen, K. Y. (2004). Severe acute respiratory syndrome. *Nature Medicine*, 10(S12). doi: 10.1038/nm1143

- Perlman, S. y Netland, J. (2009). Coronaviruses post-SARS: update on replication and pathogenesis. *Nature Reviews Microbiology*, 7(6), 439-450. doi: 10.1038/nrmicro2147
- Protein Data Bank in Europe (PDBe) (2020). Prefusion 2019-nCoV spike glycoprotein with a single receptor-binding domain up. Recuperado de <https://www.ebi.ac.uk/pdbe/entry/pdb/6VSB>
- PyMOL. (2020) The PyMOL Molecular Graphics System, Version 2.0 Schrödinger, LLC.
- Pyrc, K., Berkhout, B. y Hoek, L. V. D. (2007). Identification of new human coronaviruses. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 5(2), 245-253. doi: 10.1586/14787210.5.2.245
- Shang, J., Ye, G., Shi, K. et al. (2020a). Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature*. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2179-y>
- Shang, J., Ye, G., Shi, K., Wan, Y., Aihara, H. y Li, F. (2020b). Structure of SARS-CoV-2 chimeric receptor-binding domain complexed with its receptor human ACE2. *Nature*. doi: 10.2210/pdb6vwl/pdb
- Shereen, M. A., Khan, S., Kazmi, A., Bashir, N. y Siddique, R. (2020). COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *Journal of Advanced Research*, 24, 91-98. doi: 10.1016/j.jare.2020.03.005
- Shi, Z. y Hu, Z. (2008). A review of studies on animal reservoirs of the SARS coronavirus. *Virus Research*, 133(1), 74-87. doi: 10.1016/j.virusres.2007.03.012
- Sun, Z., Thilakavathy, K., Kumar, S. S., He, G. y Liu, S. V. (2020). Potential Factors Influencing Repeated SARS Outbreaks in China. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(5), 1633. doi: 10.3390/ijerph17051633
- Walls, A. C., Park, Y.-J., Tortorici, M. A., Wall, A., McGuire, A. T. y Veesler, D. (2020). Structure, function and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. doi: 10.1101/2020.02.19.956581
- Wan Y., Shang J., Graham R., Baric R. S. y Li, F. (2020) Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: 3 An analysis based on decade-long structural studies of SARS 4. *Journal of Virology*, 94(7) e00127-20. doi:10.1128/JVI.00127-20
- Waterhouse, A., Bertoni, M., Bienert, S., Studer, G., Tauriello, G., Gumienny, R., Heer, F.T., de Beer, T.A.P., Rempfer, C., Bordoli, L., Lepore, R. y Schwede, T. (2018). SWISS-MODEL: homology modelling of protein structures and complexes. *Nucleic Acids Research*, 46, W296-W303.
- Wilson, L., Mckinlay, C., Gage, P. y Ewart, G. (2004). SARS coronavirus E protein forms cation-selective ion channels. *Virology*, 330(1), 322-331. doi: 10.1016/j.virol.2004.09.033
- World Health Organization (WHOa) (2020). Recuperado de <https://www.who.int/>
- World Health Organization (WHOb) (2020). Immunization, Vaccines and Biologicals. Recuperado de <https://www.who.int/immunization/diseases/en/>
- World Health Organization (WHO) (c). DRAFT landscape of COVID-19 candidate vaccines. Recuperado de <https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/novel-coronavirus-landscape-ncov.pdf>
- Wrapp, D., Wang, N., Corbett, K., Goldsmith, J., Hsieh, C., Abiona, O., ... McLellan, J. (2020). Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*, 367(6483), 1260-1263. doi: 10.1126/science.abb2507
- Wu, A., Peng, Y., Huang, B., Ding, X., Wang, X., Niu, P., ... Jiang, T. (2020a). Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China. *Cell Host & Microbe*, 27(3), 325-328. doi: 10.1016/j.chom.2020.02.001
- Wu, F., Zhao, S., Yu, B., Chen, Y.-M., Wang, W., Song, Z.-G., ... Zhang, Y.-Z. (2020b). A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*, 579(7798), 265-269. doi: 10.1038/s41586-020-2008-3
- Zhang, T., Wu, Q. y Zhang, Z. (2020). Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak. *Current Biology*, 30(7). doi: 10.1016/j.cub.2020.03.022
- Zheng, Y., Ma, Y., Zhang, J. et al. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol* 17, 259-260 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0360-5>
- Zhou, P., Yang, X.-L., Wang, X.-G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., ... Shi, Z.-L. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579(7798), 270-273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7
- Zhou, P., Li, H., Wang, H., Wang, L. F. y Shi, Z. (2012). Bat severe acute respiratory syndrome-like coronavirus ORF3b homologues display different interferon antagonist activities. *Journal of General Virology*, 93(2), 275-281. <https://doi.org/10.1099/vir.0.033589-0>
- Zhu, F. C., Li, Y. H., Guan, X. H., Hou, L. H., Wang, W. J., et al. (2020). Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *The Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31208-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31208-3)
- Zuckerman, A. J., Banatvala, J. E., Pattison, J. R. Griffiths, P. D. y Schoub, B. D. (2004). *Principles and practice of clinical virology*. John Wiley & Sons Ltd.



► Pharmacovigilance, technovigilance and hemovigilance: urgent tasks in the pandemic

56

FARMACOVIGILANCIA Y TECNNOVIGILANCIA Y HEMOVIGILANCIA

TAREAS OBLIGATORIAS DURANTE LA PANDEMIA

Por:  Lucila Isabel Castro Pastrana

◆◆ RESUMEN

Ante la pandemia de COVID-19 documentar e informar sistemáticamente todos los aciertos y los fallos en el diagnóstico, manejo y tratamiento de los pacientes enfermos, debe volverse parte fundamental y rutinaria para poder ganar conocimiento y responder exitosamente no sólo ante esta pandemia, sino ante futuros eventos epidémicos. En situaciones de emergencia sanitaria, resulta esencial conocer la seguridad y la eficacia de las alternativas en el tratamiento. El objetivo de este artículo es discutir el ineludible papel que juegan, en la actual pandemia por coronavirus, tres herramientas de gestión de riesgos sanitarios que son cruciales para la salud pública: farmacovigilancia, tecnovigilancia y hemovigilancia. Su aporte a la lucha contra la pandemia depen-

derá del grado de compromiso no sólo de los profesionales de la salud, fabricantes de insumos y autoridades sanitarias, sino también del involucramiento y educación que reciba la población al respecto.

◆◆ PALABRAS CLAVE

Farmacovigilancia • Tecnovigilancia • Hemovigilancia • COVID-19 • SARS-CoV-2

◆◆ ABSTRACT

During the COVID-19 pandemic, it is very important that all successes and failures in the diagnosis, management, and treatment of patients must be systematically analyzed and reported. In health emergencies, it is essential to know the safety and efficacy of treatment alternatives. Only in this way, valuable knowl-



VIGILANCIA, HEMOVIGILANCIA:

edge can be gained not only for the successful management of this pandemic, but also to face future epidemic events. The objective of this article is to discuss the important role of three health risk management tools that are crucial for public health in the current coronavirus pandemic: pharmacovigilance, technovigilance and haemovigilance. Their contribution to the fight against the pandemic will depend on the degree of commitment not only of health professionals, manufacturers and health authorities, but also on the involvement and education that general population receives in this regard.

KEYWORDS

Pharmacovigilance • Technovigilance •
Haemovigilance • COVID-19 • SARS-CoV-2





INTRODUCCIÓN

Hace medio siglo, disciplinas como la farmacovigilancia y la tecnovigilancia surgieron en el mundo ante la necesidad de garantizar la seguridad de los medicamentos, de las vacunas y de los dispositivos médicos disponibles en el mercado global. Aunque se han implementado con mayor o menor celeridad y rigor técnico en los diferentes países, a nivel mundial han permitido alertar y prevenir situaciones de riesgo en aras de mejorar la calidad y la seguridad de la atención sanitaria donde intervienen productos farmacéuticos y tecnologías biomédicas.

Estas disciplinas entran en acción desde las fases de investigación y desarrollo de los insumos para la salud que les competen, hasta que se comercializan y son utilizados por la población. Su finalidad es preservar y proteger la salud del paciente junto con la seguridad de los productos. En situaciones de emergencia sanitaria los datos que recolectan son esenciales para comprender la seguridad y eficacia de las alternativas de tratamiento.

La actual pandemia encontró a la humanidad armada de un gran arsenal terapéutico para todo tipo de condiciones y enfermedades, y, sin embargo, inermes ante la carencia de opciones específicas para el tratamiento y/o la prevención de la enfermedad respiratoria aguda COVID-19, causada por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2. A casi medio año de haberse notificado el primer conglomerado de casos en la ciudad de Wuhan, China, el 31 de diciembre de 2019, aún no existe un tratamiento específico ni vacuna aprobados para COVID-19. Al momento de concluir la edición de este artículo, el panorama general para el manejo de esta enfermedad sigue comprendiendo cuidados de soporte y monitoreo en las fases leves, así como terapia de oxígeno, ventilación mecánica y cuidados intensivos cuando surgen las complicaciones (PAHO, 2020a). Es por ello que la Organización Mundial de la Salud (OMS) considera que es una obligación ética y moral el realizar investigaciones para encontrar tratamientos para COVID-19 lo más rápido posible y responder a la pandemia con medicina basada en evidencia generada en tiempo real.

Así que en este momento, en el que nos encontramos, en la carrera por encontrar la vacuna y/o la cura de la pandemia de COVID-19 será inadmisibles quedarnos únicamente con evidencias anecdóticas. Documentar e informar sistemáticamente todos los aciertos y los fallos en el diagnóstico, manejo y tratamiento de los pacientes enfermos por el virus SARS-CoV-2 debe volverse parte fundamental y rutinaria para poder ganar conocimiento y responder exitosamente, no sólo ante esta pandemia, sino ante futuros eventos epidémicos.

Por fortuna, la cantidad de información que se ha generado en muy corto tiempo no tiene precedentes; desde artículos, guías, protocolos, recomendaciones, materiales educativos, entre otros. Asimismo, al 20 de mayo de 2020, 295 terapias y 109 vacunas ya se encuentran en desarrollo contra COVID-19 (BioWorld, 2020) y, se han registrado más de 1,500 estudios clínicos en todo el mundo para investigar la enfermedad (ClinicalTrials.gov, 2020a).

Tomando como base los estudios realizados con los coronavirus anteriores causantes del síndrome respiratorio agudo severo (SARS) en 2002 y del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS) en 2012 (para los que no se ha logrado ninguna vacuna), y, acelerando inusualmente la investigación básica (ciencia en el laboratorio) y preclínica (estudios en animales) con la que inicia todo desarrollo farmacéutico; se estima que entre abril y octubre de 2020 entrarían a ensayos clínicos (estudios en humanos) varias posibles vacunas. Aquella que primero demuestre eficacia y logre aprobación pasará a la historia como la primera vacuna de uso humano contra un coronavirus (Thompson, 2020). En cuanto a los tratamientos farmacológicos, se están probando también varios fármacos ya existentes para abreviar el proceso para encontrar el o los más efectivos en el control y/o la cura de la enfermedad causada por SARS-CoV-2.

Prácticamente, nos encontramos en estos momentos inmersos en un estudio clínico global y, en consecuencia, la información debe compartirse y fluir continuamente, los princi-

pios bioéticos universales deben preservarse en todo momento y los resultados negativos de todas las intervenciones terapéuticas que se apliquen deben documentarse tan exhaustivamente como los positivos. Sólo así contaremos con datos sólidos y evidencia útil para controlar esta pandemia y tener puntos de referencia más robustos en caso de que surjan nuevos brotes u otra enfermedad viral similar más adelante.

Por lo tanto, el objetivo de este artículo es discutir el ineludible papel que juegan, en la actual pandemia por coronavirus (COVID-19), tres herramientas de gestión de riesgos sanitarios que son cruciales para la salud pública: farmacovigilancia, tecnovigilancia y hemovigilancia.

La metodología consistió en una revisión narrativa de la bibliografía más reciente, consultada principalmente de fuentes oficiales como: la Organización Mundial de la Salud (OMS o WHO, en inglés), la Organización Panamericana de la Salud (OPS o PAHO, en inglés), la Secretaría de Salud (SSA) de México, la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), Normas Oficiales Mexicanas (NOM) y la Agencia de Alimentos y Medicamentos (FDA) de EE. UU., entre otras.

● Farmacovigilancia

Uno de los grandes problemas del exceso de información y de la propagación de información falsa que estamos viviendo frente a la enfermedad COVID-19, es que algunas personas leen o escuchan nombres de medicamentos potencialmente útiles y de inmediato los quieren conseguir e incluso automedicarse con ellos; o bien, si no se los aplican a ellos o a sus familiares enfermos en los hospitales, asumen que se les está negando la cura.

Ante la «infodemia», como la ha llamado la OMS, la población no se detiene a pensar, ni tampoco se le informa lo suficiente que, como regla general, los investigadores y profesionales de la salud no se apresuran a tratar a los pacientes con terapias experimentales sino hasta después de armonizar protocolos y de pasar por rigurosos controles de seguridad (Thompson, 2020).



FARMACOVIGILANCIA

Son las actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los eventos adversos, las sospechas de reacciones adversas, las reacciones adversas, los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización, o cualquier otro problema de seguridad relacionado con el uso de los medicamentos y vacunas.



TECNOVIGILANCIA

Es el conjunto de actividades que tienen por objeto la identificación y evaluación de incidentes adversos producidos por los dispositivos médicos en uso así como la identificación de los factores de riesgo asociados a éstos.



HEMOVIGILANCIA

Es el conjunto de procedimientos organizados para dar seguimiento a los efectos o reacciones adversas que se manifiestan en los donantes o en los receptores de *productos sanguíneos*, con el fin de prevenir su aparición o recurrencia.



EN CUANTO UNA VACUNA TENGA ÉXITO EN LOS PRIMEROS ENSAYOS, ES MUY PROBABLE QUE LAS AGENCIAS REGULADORAS LA APRUEBEN BAJO LA MODALIDAD DE «USO DE EMERGENCIA» Y QUE LOS PRIMEROS EN RECIBIRLA SEAN LOS TRABAJADORES DE LA SALUD Y OTROS PROFESIONALES QUE TENGAN MÁS PROBABILIDADES DE CONTAGIARSE CON EL CORONAVIRUS.

● Vacunas

A pesar de los movimientos «antivacunas», estos productos farmacéuticos constituyen uno de los grandes logros de la medicina moderna y un eslabón de oro en la salud pública global. Así que, sin duda, la opción terapéutica idónea ante una enfermedad como COVID-19 es una vacuna, aunque éstas requieren de mucho tiempo de investigación y de diversas fases para desarrollarse y lograr una opción exitosa, incluso con tecnología del siglo XXI, como fue el caso de las vacunas recientemente aprobadas contra los virus del dengue y del ébola. Según el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades de EE. UU. una vacuna puede tardar entre ocho a veinte años en desarrollarse y autorizarse para su uso (CDC, 2015).

A pesar de esto, varios investigadores e inversionistas optimistas defienden la posibilidad de contar con la vacuna contra SARS-CoV-2 para 2021-2022: esto significaría un tiempo récord de desarrollo que se ve factible cuando observamos la gran cantidad de investigaciones que ya están en marcha (ClinicalTrials.gov, 2020a).

Al parecer las innovadoras vacunas a base de un ácido ribonucleico tipo mensajero (mRNA) sintético son las que podrían acelerar el curso del desarrollo porque la tecnología requiere menos pasos para su producción. Estas vacunas de mRNA mimetizan el proceso de infección natural por el virus y hacen que el organismo produzca por sí mismo las proteínas virales que retarán al sistema inmune para que produzca anticuerpos sin producir la enfermedad. Sin embargo, el mRNA es una molécula muy inestable, razón por la cual al momento no existe ninguna vacuna de mRNA aprobada para humanos (Thompson, 2020). Por ejemplo, en la denominada mRNA-1273 de ModernaTX, Inc., la molécula de mRNA ha sido estabilizada con modificaciones químicas y se ha empacado en un sistema disperso de nanopartículas líquidas. Arrancó el 16 de marzo de 2020 con la fase 1 (de tres fases en total que comprenden los ensayos clínicos) y, el 7 de mayo de 2020, obtuvo aprobación de la FDA para continuar con la fase 2 (ClinicalTrials.gov, 2020b; Moderna, Inc., 2020).

La OMS, junto con organizaciones como la Coalición para la Innovación en la Preparación de Epidemias, autoridades sanitarias mundiales

y desarrolladores de vacunas, está promoviendo que la investigación, al igual que la información, fluyan adecuadamente. Así, este organismo reportó que para el 15 de mayo de 2020 se tenían registradas ocho vacunas de todo el mundo que ya se encontraban en evaluación clínica, y 110 potenciales vacunas que se estaban probando en ensayos preclínicos (WHO, 2020b). En cuanto una vacuna tenga éxito en los primeros ensayos, es muy probable que las agencias reguladoras la aprueben bajo la modalidad de «uso de emergencia» y que los primeros en recibirla sean los trabajadores de la salud y otros profesionales que tengan más probabilidades de contagiarse con el coronavirus. Otro reto que hay que prever será la producción y distribución masiva de esta posible vacuna.

En el otro lado de la moneda están las cosas que pueden salir mal en términos de seguridad de una vacuna. Una de las más temidas es que en lugar de proteger ante la infección, se facilite la infección por la misma vacuna, fenómeno conocido en inglés como *antibody-dependent enhancement*, que ha ocurrido por ejemplo con la primera vacuna contra el dengue que obtuvo licencia en el mundo (Thomas y Yoon, 2019). El riesgo sería que los vacunados podrían enfermar más gravemente que los no vacunados. Por este tipo de riesgos, es necesario monitorear éste y otros eventos adversos relacionados con la respuesta inmune del individuo, requiriendo una vigilancia de los pacientes voluntarios del ensayo clínico de entre 6 a 12 meses como mínimo (WHO, 2016).

Es necesario considerar otros eventos adversos que pueden suscitarse, inmediatos o de corto plazo, como fiebre, reacciones en la zona de inyección (dolor, hematoma, hinchazón, prurito, eritema), dolores (muscular, cabeza, articulaciones), malestar general, fatiga, astenia y reacciones anafilácticas. Todas estas situaciones deben quedar estrictamente documentadas por parte de los investigadores durante el ensayo clínico de la vacuna y reportarse a las autoridades regulatorias correspondientes a través de métodos estandarizados de farmacovigilancia. Esta información es importante para identificar necesidades de investigación complementaria o para optimizar el producto en caso necesario y, si resulta exitoso y se autoriza su comerciali-

zación, estos datos enriquecerán el plan de gestión de riesgos así como la información que se proporcionará a profesionales sanitarios y a la población.

Además, al principio activo de una vacuna se le agregan adyuvantes y excipientes para conferirle una forma farmacéutica inyectable o ingerible y, en ocasiones, estos ingredientes también provocan efectos adversos por lo que deben investigarse exhaustivamente.

Como puede observarse, garantizar la seguridad de una vacuna durante las fases de investigación es un proceso complejo. Es por ello que la farmacovigilancia facilita con sus métodos y herramientas el registro de todos los riesgos antes, durante y después de que una vacuna obtiene la licencia de aprobación de uso. Además, sin farmacovigilancia no es posible someter una solicitud de autorización a ninguna agencia sanitaria, ya que la seguridad es un factor imprescindible de todo producto farmacéutico. Por eso las entidades regulatorias usualmente tardan varios meses en revisar la información y los resultados de los estudios clínicos, para asegurarse que una vacuna es tan segura como efectiva (SSA, 2014).

Así que, se deberá buscar un equilibrio entre la urgencia por el desarrollo de una vacuna efectiva contra SARS-CoV-2 y las necesidades técnicas, científicas y regulatorias que habrá que cumplir para poder contar con una vacuna segura para todos.

● Medicamentos

Si en el corto plazo el mundo no encuentra una vacuna contra COVID-19 se pueden identificar medicamentos que ayuden a disminuir la carga viral, la transmisión de la enfermedad y la mortalidad. Una estrategia similar se ha seguido con el VIH-SIDA cuya vacuna ha estado en desarrollo desde hace más de treinta años aún sin éxito.

El 13 de marzo de 2020 la OMS lanzó la iniciativa del Fondo de Respuesta Solidaria a la COVID-19 para respaldar el ensayo clínico internacional «Solidaridad» y encontrar un tratamiento eficaz contra la enfermedad (WHO, 2020d). Esta estrategia pretende generar evidencia científica con validez global en un tiempo muchísimo menor que el usual, empleando metodología dinámica y adaptativa, y concentrando los resultados de pacientes de alrededor de cien países participantes, incluido México.

Fármaco	Grupo terapéutico	Observaciones ^a
Remdesivir	Antivirales (antivirales directos, inhibidores de la RNA polimerasa)	Fármaco de investigación. No tiene licencia todavía. Fue autorizado el 1 de mayo de 2020 sólo para «uso de emergencia» en pacientes hospitalizados con COVID-19 severa.
Lopinavir con ritonavir	Antivirales (antivirales directos contra el VIH, antirretrovirales, inhibidores de proteasa)	Combinación de fármacos con licencia obtenida en el año 2000.
Interferón beta-1a (en conjunto con la combinación lopinavir / ritonavir)	Inmunoestimulantes (interferones)	Licencia obtenida en 1996.
Cloroquina o Hidroxicloroquina	Antiprotazoarios (antimaláricos)	Licencias obtenidas en 1949 y 1955, respectivamente.

Tabla 1. Medicamentos contra SARS-CoV-2 incluidos por la OMS en el ensayo clínico global «Solidaridad» en marzo de 2020 (Drugs.com, 2020a; FDA, 2020a; FDA, 2000).

VIH = virus de la inmunodeficiencia humana (causante del SIDA); **RNA** = ácido ribonucleico.

^aLicencias otorgadas por la Agencia de Alimentos y Medicamentos (**FDA**, por sus siglas en inglés) de EE.UU.

Por el momento se están comparando contra el estándar asistencial (por ejemplo, administración de oxígeno), cuatro opciones de tratamiento para evaluar la eficacia de cada una de ellas, ya sea retrasando la progresión de la enfermedad o aumentando la tasa de supervivencia. En el futuro podrían agregarse más medicamentos al ensayo. En México se cuenta con la participación del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición y del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

Los tratamientos farmacológicos bajo escrutinio dentro del marco del estudio «Solidaridad» se encuentran en la tabla 1. Estos fármacos se seleccionaron porque han demostrado previamente cierto grado de efectividad contra el virus SARS-CoV-2 ya sea *in vitro* y/o en estudios en animales. Entre los criterios a considerar para incluir pacientes en el estudio se encuentran: ser adultos, estar hospitalizados, tener diagnóstico de COVID-19 confirmado y, deben dar su consentimiento para participar en el ensayo. Además, el médico responsable valorará que no esté contraindicado ninguno de los tratamientos de «Solidaridad» y se registrarán las enfermedades concomitantes del paciente (por ejemplo, diabetes, enfermedades cardíacas, pulmonares o hepáticas crónicas, asma, VIH y tuberculosis). Junto con los resultados de efectividad se deben documentar las reacciones adversas que se presenten por el uso de estos tratamientos así como las interacciones de los fármacos investigados con otros que el paciente recibe; lo anterior a través de accio-

nes de farmacovigilancia y reporte de eventos adversos de acuerdo a la normatividad vigente (SSA, 2020).

Es importante hacer notar que, dado que no existe ningún tratamiento farmacológico específico disponible contra COVID-19, la utilización de medicamentos en el contexto de la pandemia se está dando en tres modalidades: uso no autorizado, experimental y compasivo (ver tabla 2). Todas estas vías por las que se procura que un paciente grave con posibilidades de morir tenga acceso a productos médicos en investigación (medicamento, biológico o dispositivo médico), llevan implícito el hecho de que su beneficio potencial para el paciente justifica los riesgos potenciales del tratamiento. Es decir, el uso de medicamentos no autorizados o experimentales puede no ser efectivo, e incluso, podría causar efectos secundarios graves inesperados. En el caso de COVID-19, la carencia de alternativas invita a reflexionar en que, aún en medio del pánico por la pandemia, se debe confiar en el razonamiento de los profesionales sanitarios, en el arte de la medicina y en la ética profesional.

Además de los medicamentos del ensayo «Solidaridad», la OPS ha identificado en la literatura y bases de datos el uso de muchos otros fármacos en el manejo de pacientes con COVID-19 (ver tabla 3). La mayoría se están empleando dentro del marco de estudios clínicos aunque no todos siguen una metodología óptima (PAHO, 2020b). Aun así, una ventaja es que estos estudios se han diseñado con un enfoque

Modalidad de uso de medicamentos en COVID-19	Observaciones
Uso no autorizado	● Es el uso de medicamentos que sí están aprobados por autoridades regulatorias (por ejemplo, la hidroxiclороquina o el lopinavir/ritonavir), que ya están disponibles en el mercado y que cuentan con la licencia que autoriza su uso en determinadas indicaciones (por ejemplo, para la malaria o el SIDA), pero no en la indicación o enfermedad particular para la que se pretende usar (por ejemplo, COVID-19). ● Medicamentos que nunca han recibido la autorización sanitaria para usarse en cierta población de pacientes (por ejemplo, pediátricos, embarazadas), o en cierta dosis o forma de dosificación. ● También llamado uso fuera de indicación, uso fuera de etiqueta o, en inglés, off-label. ● El consentimiento informado del paciente sería recomendable pero no es requerido dado que se asume el uso basado en el juicio médico, en la evidencia científica y en el mejor interés del paciente.

Uso experimental

- Es el uso de vacunas o medicamentos experimentales o no aprobados dentro de un ensayo clínico oficialmente registrado (por ejemplo, la vacuna candidata mRNA-1273 o el fármaco remdesivir).
- Se trata del uso de un medicamento en fases de investigación.
- El paciente está formalmente inscrito en un estudio clínico, por ejemplo, los pacientes que participan en el ensayo clínico internacional «Solidaridad» están dentro de esta modalidad.
- Requiere consentimiento informado del paciente.

Uso compasivo

- Es el uso de medicamentos experimentales o no aprobados fuera del contexto de un ensayo clínico (por ejemplo, uso del fármaco remdesivir en un paciente no inscrito en un estudio clínico).
- También llamado acceso «expandido» o «ampliado».
- Forma en que los pacientes gravemente enfermos obtienen acceso a un producto médico en investigación cuando su inscripción en un estudio clínico no es posible.
- Requiere consentimiento informado del paciente

Tabla 2. Tipos de uso de medicamentos en la pandemia para otorgar acceso a los pacientes a terapias potencialmente efectivas (FDA, 2020b; Mithani, 2012; Wittich *et al.*, 2012).

«adaptativo» que facilita cambiar de planteamiento cuando un fármaco no esté mostrando efectividad o incluso moverse hacia la investigación de otras alternativas más prometedoras.

La OPS prevé que se generará tal cantidad de información, que habrá que interpretarla rápidamente de modo que se tomen las decisiones más óptimas con el menor daño para los pacientes. Más aún, la comunicación correcta y oportuna de los resultados de dichos estudios será un factor decisivo para que los fabricantes y las cadenas de suministro puedan aumentar rápidamente la producción y distribución de aquellos fármacos que muestren la mayor efectividad contra COVID-19.

Es importante mencionar que la utilización de los principios activos de la tabla 3 se está dando en la modalidad de «uso no autorizado». Adicionalmente a esas moléculas, se investiga también en varios países, incluido México, el uso de plasma convaleciente, del cual se hablará más adelante.

Al «rescate» de fármacos previamente aprobados para ciertas enfermedades para ser usados en el tratamiento de otras, se le llama también «reposicionamiento». La reutilización de sustancias activas es una opción adecuada en COVID-19 porque ya se conocen sus estudios toxicológicos y su perfil de toxicidad.

Precisamente la farmacovigilancia ha favorecido el reposicionamiento de fármacos como

fue el caso del sildenafil (Viagra®, Tomirat®) cuya actual indicación para la disfunción eréctil se originó a partir de documentar sus efectos secundarios para evaluar su efectividad como vasodilatador (Shim y Liu, 2014). La talidomida (Inmunoprin®, Talizer®), fármaco que dio origen a la farmacovigilancia por causar malformaciones a miles de bebés recién nacidos a finales de los sesenta, fue retirada temporalmente del mercado, pero después de treinta años de investigar su mecanismo de acción regresó aprobada para el tratamiento de ciertas formas de lepra y cáncer, como el mieloma múltiple (Drugs.com, 2020b). La talidomida también se está reposicionando para COVID-19 (ver tabla 3).

Así que el reposicionamiento de fármacos tiene una larga historia y durante la pandemia se están haciendo grandes esfuerzos tanto a nivel de investigación *in silico* (bioinformática) y, preclínica (con células y animales), para acortar el paso hacia los estudios clínicos y lograr el rápido desarrollo de estrategias de tratamiento eficientes para el brote emergente de SARS-CoV-2. Es interesante que entre los compuestos de la tabla 3 se encuentran, no sólo antiinfecciosos, sino representantes de otros grupos terapéuticos. Sin la ayuda de grandes bases de datos y de herramientas informáticas sería muy difícil vislumbrar que muchas de estas moléculas pudieran tener efectividad contra SARS-CoV-2.



DADO QUE NO EXISTE NINGÚN TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO ESPECÍFICO DISPONIBLE CONTRA COVID-19, LA UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS EN EL CONTEXTO DE LA PANDEMIA SE ESTÁ DANDO EN TRES MODALIDADES: USO NO AUTORIZADO, EXPERIMENTAL Y COMPASIVO.

SUSTANCIAS ACTIVAS

- **Antiácidos:** famotidina*
- **Antibacterianos:** azitromicina*, claritromicina*, limeciclina*
- **Anticancerígenos:** dactinomicina, mercaptopurina, ruxolitinib*, toremifeno
- **Anticoagulantes:** enoxaparina*, heparina*
- **Anticuerpos monoclonales:** meplazumab, sarilumab, siltuximab, tocilizumab/IL-6*
- **Antigotosos:** colchicina
- **Antihemorrágicos:** camostat, nafamostat
- **Antihipertensivos:** carvedilol, eplerenona, irbesartan
- **Antiinflamatorios:** mesalazina
- **Antiparasitarios:** cloroquina*, hidroxiclороquina*, ivermectina*, nitazoxanida*, quinacrina
- **Antipsicóticos:** cinanserina, promazina
- **Antivirales:** danoprevir, darunavir, favipiravir, lopinavir-ritonavir*, nelfinavir, oseltamivir, ribavirina*, ritonavir, sofosbuvir, umifenovir, zanamivir
- **Corticoesteroides*:** metilprednisolona, dexametasona, hidrocortisona
- **Esteroides:** equilina, oximetolona
- **Inmunoestimulantes:** inmunoglobulina G*, interferón alfa, interferón beta, peginterferón alfa 2a*, peginterferón alfa 2b*
- **Inmunosupresores:** sirolimus
- **Varios:** alcanfor, atorvastatina*, cannabinoides, cinanserina, curcumina*, emodina, enzima convertidora de angiotensina 2 humana recombinante, galato de epigallocatequina, herbacetin, hesperidina, kaempferol, melatonina, morin, pectolarina, piridostigmina (bromuro)*, rhoifolin, talidomida

Tabla 3. Sustancias activas que se están reposicionando para determinar su efectividad contra COVID-19 (Argüelles-Tello, 2020; Flores-Murrieta, 2020; PAHO, 2020b; Zhou *et al.*, 2020).

Los principios activos marcados con * se están probando en México.

Los antimaláricos cloroquina e hidroxiclороquina sobresalieron al inicio de la pandemia como una gran esperanza tanto por los resultados preliminares que se observaron en algunos protocolos como por su bajo costo. Sin embargo, en poco tiempo se alertó sobre su riesgo de causar alteraciones en el ritmo cardíaco, sobre todo cuando se combinan con un antibiótico macrólido como la azitromicina (Chorin *et al.*, 2020; Borba *et al.*, 2020). El 22 de mayo de 2020 se publicó un análisis multinacional de más de 96,000 pacientes hospitalizados por COVID-19 que fueron tratados con estos fármacos donde los riesgos de presentar arritmias ventriculares fueron mayores que los beneficios en la supervivencia (Mehra *et al.*, 2020). Por tal motivo, el 25 de mayo de 2020 la OMS en conferencia de prensa, anunció una pausa temporal del uso de hidroxiclороquina dentro del ensayo «Solidaridad», para revisar exhaustivamente los datos sobre su seguridad en pacientes con COVID-19 (WHO, 2020a). La cloroquina y la hidroxiclороquina podrían presentar un perfil de seguridad

más optimista o pesimista en distintas poblaciones de pacientes, ya sea por su edad, la gravedad de la infección, por su genética o por la presencia de otros fármacos o enfermedades subyacentes. Por lo anterior es crucial que los responsables de las actividades de farmacovigilancia, locales y nacionales, registren e informen sobre todas las reacciones adversas de los medicamentos (RAM) que se empleen en pacientes con COVID-19, para conocer su incidencia, los factores de riesgo y su impacto en la supervivencia de los pacientes.

También está el remdesivir, un antiviral bajo investigación que se desarrolló originalmente como tratamiento contra el virus del ébola y que también se ha probado contra los virus de Marburgo, SARS, MERS y Junín, entre otros. Su efectividad en ninguna de estas infecciones ha sido contundente por lo que no ha recibido licencia para ninguna (Gilead Sciences Inc., 2020). Aun así, los resultados preliminares obtenidos hasta ahora lo han reposicionado para probarlo contra el virus SARS-CoV-2 al pun-

to de formar parte de las alternativas terapéuticas del estudio internacional «Solidaridad». Sin embargo, la autorización que le otorgó la FDA para su uso de emergencia de ninguna manera implica que ya esté aprobado. La base de datos que publica el Centro Mundial de Farmacovigilancia incluye en total, al 25 de mayo de 2020, sólo 82 reportes de sospechas de RAM relacionadas al remdesivir, todas ellas del año en curso y provenientes de Europa (UMC, 2020). Es una cantidad muy pequeña de reportes en comparación con todos los pacientes que se estima que están recibiendo remdesivir en estos momentos. Dentro de las RAM registradas resaltan el daño renal, reacciones dermatológicas como «rash» y alteraciones en el funcionamiento hepático. Es probable que las RAM se estén documentando dentro de informes especiales en el escenario de los ensayos clínicos que se están conduciendo, sin embargo, sería muy útil que se viertan también en la base de datos global para tener información en tiempo real.

El remdesivir es producido por la misma compañía farmacéutica que el antiviral oseltamivir, indicado para la influenza y que también está buscando reposicionarse en la actual pandemia.

Adicionalmente, para el soporte asistencial de los pacientes, la OPS ha identificado un sinnúmero de medicamentos esenciales que se requiere tener en las unidades de cuidados intensivos para el manejo de pacientes con COVID-19 (PAHO, 2020d). Entre ellos están sedantes, analgésicos, relajantes musculares, fluidoterapia, vasopresores, corticoesteroi-

des, antibacterianos, anticoagulantes, antipiréticos, antiácidos, antieméticos, broncodilatadores, oxígeno, productos antisépticos y desinfectantes. Por lo tanto, será crucial asegurar su aprovisionamiento.

Ninguno de los fármacos hasta ahora mencionados está libre de causar RAM. Dadas las condiciones en la emergencia, se sugiere que el líder de las estrategias de farmacovigilancia sea un experto en farmacología clínica que además de analizar eventos adversos, analice interacciones medicamentosas y errores de medicación para actualizar en tiempo real la evidencia y coordinar de manera oportuna estrategias de minimización de riesgo y de farmacovigilancia intensiva (ACFV, 2020)¹.

El CNFV es también el área designada por COFEPRIS para conducir las actividades de tecnovigilancia en México, de las que se hablará a continuación.

● Tecnovigilancia

La contingencia sanitaria por COVID-19 también ha puesto sobre la mesa temas importantes de tecnovigilancia, la disciplina encargada de vigilar la seguridad de los dispositivos médicos (DM).

Según la OPS, algunos de los dispositivos médicos esenciales que se necesitan son (PAHO, 2020e): reanimador, desfibrilador, juego de donación de infusión, dispositivo para maniobra de Heimlich, concentradores de oxígeno, puntas de oxígeno nasales de uso único, tubos de oxígeno, ventiladores, oxímetro de pulso, sistema de imágenes por ultrasonido cardiovascular, detector de dióxido de carbono, vía aérea,

¹En México, la COFEPRIS a través del Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV), pone a disposición de los integrantes de la farmacovigilancia varias herramientas para la notificación de RAM que pueden consultarse en: <https://www.gob.mx/cofepris/acciones-y-programas/como-notificar-una-sospecha-de-reaccion-adversa>



LOS CUBREBOCAS, GELES ANTIBACTERIALES Y SOLUCIONES SANITIZANTES REQUIEREN REGISTRO SANITARIO COMO DISPOSITIVO MÉDICO CLASE I DE BAJO RIESGO PARA PODER COMERCIALIZARSE.



tubos endotraqueales, máscara laríngea, laringoscopia, sistemas de aspiración, conjunto de traqueotomía percutánea, equipos de ultrasonido y, máscara Venturi.

Entre los principales riesgos de los DM están que no cumplan con las normas de calidad adecuadas o que incluso se trate de productos ilegales o falsificados. Los controles y los sistemas de gestión de calidad son las características que distinguen un dispositivo médico de un producto que no lo es (Rendón, 2020). Por lo tanto, es importante saber si el dispositivo requiere o no de un registro sanitario, que en México son otorgados con una vigencia específica por la COFEPRIS. Debido al riesgo continuo de que en nuestro país se filtren productos apócrifos, COFEPRIS ha dispuesto en su sitio web canales disponibles para la consulta y para la denuncia.

Otro riesgo de los DM es su uso incorrecto, por eso, el etiquetado constituye un elemento muy importante en la gestión de actividades de tecnovigilancia en la práctica clínica. Conociendo la etiqueta de un dispositivo y su manual de operación, los profesionales sanitarios entenderán su funcionamiento y comprenderán los factores que pueden conducir a errores durante el uso de éste (Ruíz-López *et al.*, 2019). La etiqueta comprende la fecha de caducidad (si aplica), el número de lote y serie, y datos del titular del registro sanitario. Como anexos se proporcionan las instrucciones de uso y las advertencias o precauciones a considerar. Los dispositivos importados deben traer una contraetiqueta con la información del fabricante, importador y distribuidor de ese producto en México con sus datos completos y el número de registro sanitario que fue otorgado por la COFEPRIS. Un producto importado no se puede comercializar en México hasta que no cuente con un registro sanitario mexicano. Incluso un insumo con aprobación de la FDA debe registrarse forzosamente en México y recibir la aprobación de COFEPRIS.

Sin embargo, durante esta pandemia, COFEPRIS está acelerando los procesos y tomando en consideración las aprobaciones de agencias internacionales reconocidas para hacer su proceso más expedito (Rendón, 2020).

En el caso de los ventiladores pulmonares, antes de que la COFEPRIS autorice su importación, estos equipos son evaluados por el Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades (CENAPRECE), quien emite una carta de aprobación técnica con la que los establecimientos, productores o importadores registrados pueden acudir a la COFEPRIS para obtener un permiso inmediato de importación.

● Productos de protección personal

Los cubrebocas requieren registro sanitario como dispositivo médico clase I de bajo riesgo para poder comercializarse. Lo mismo los geles antibacteriales y las soluciones sanitizantes. El registro sanitario confiere la certeza de que las autoridades sanitarias mexicanas recibieron la información pertinente sobre la triada calidad-seguridad-eficacia del producto y, por lo tanto, se aprobó (Hernández, 2020a). Por lo anterior los productos comprados en tiendas, mercados, esquinas de semáforos, etcétera, podrían no tener trazabilidad ni un sistema de gestión de calidad que los respalde. Las autoridades deberían dar comunicados y listas que informen qué productos y lugares de venta sí están autorizados, al menos para los productos de protección personal (PPP: *googles*, caretas, uniformes quirúrgicos, guantes, batas, cubrebocas) que la población general está necesitando.

Por la escasez que se vive de algunos PPP también se está generalizando su venta unitaria. En este caso cada unidad debe venir etiquetada ya que los registros sanitarios se otorgan para distintas presentaciones y algunos productos no tienen autorización para su venta a

LOS DISPOSITIVOS MÉDICOS ESENCIALES SON:

granel o unitaria sino sólo para la caja o empaque completo.

Por el desabasto también se están reutilizando productos aprobados «para un solo uso» o que son «desechables». Por ejemplo, los cubrebocas N95 no cuentan con validación para reusarse ni reesterilizarse (Rendón, 2020). En caso de que se haga, los hospitales deberán protocolizar el proceso y contar con justificación documental de ello. Los errores de uso de un dispositivo médico pueden llevar a incidentes adversos que dañan al usuario, al paciente o a otros. Por eso el etiquetado y los instructivos de uso deben estar completos y conocerse al pie de la letra. El mal uso de cubrebocas, de guantes o caretas puede causar contaminación al quitarlos o desecharlos. De hecho, en los hospitales se requiere una capacitación en el uso del cubrebocas N95 sobre el manejo de las tiras elásticas, la prueba de ajuste, el control de sellado y la prueba de fuga. Dado que la población en general no está acostumbrada a portarlos, pueden hacer un uso erróneo de ellos, poniéndose y poniendo a otros en riesgo.

• Pruebas diagnósticas

Para guiar las estrategias de salud pública, así como para evaluar la eficacia de las vacunas y de los medicamentos en investigación contra COVID-19 es muy importante contar con pruebas de detección e identificación de pacientes infectados que hayan sido rigurosamente validadas y que arrojen resultados exactos. Las pruebas diagnósticas, sus reactivos y equipos son materia de competencia de la tecnovigilancia, al clasificarse como DM (Ruiz-López *et al.*, 2019).

Por ejemplo, la tomografía axial computarizada (TAC) se está empleando como prueba de alta sensibilidad porque las alteraciones radiológicas en el paciente con COVID-19 son a veces más precoces que la positividad de la prue-

ba molecular RT-PCR. Por tanto, es crucial que los equipos de TAC sean legítimos, cuenten con etiquetado y manuales de uso detallados, estén debidamente calibrados y que se usen por personal capacitado. Si ocurren incidentes adversos, deberán notificarse a las unidades de tecnovigilancia de los hospitales para que se procesen conforme a la NOM-240-SSA1-2012 (DOF, 2012b).

Los principales organismos internacionales han dado a conocer que las pruebas de detección del virus que se basan en el método de RT-PCR (reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa) son las más sensibles y específicas. Éstas detectan secuencias exclusivas del ácido nucleico del SARS-CoV-2 a partir de muestras nasofaríngeas, orofaríngeas y/o bronquiales, por lo que no hay riesgo de reactividad cruzada con otros virus, y, por tanto, son las pruebas de referencia (WHO, 2020e; WHO, 2020f). En la página de la Secretaría de Salud se puede consultar el listado de laboratorios acreditados por el Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (IndRE) para llevar a cabo la prueba de diagnóstico molecular. En México, la prueba RT-PCR avalada ha dado negativo en gran cantidad de pacientes con sintomatología de COVID-19 por lo que podría ser por falta de sensibilidad o porque la muestra nasal que se toma no es la adecuada y debiera ser pulmonar (Flores-Murrieta, 2020). Esto es importante porque afecta las estadísticas de contagio y de mortalidad que se están generando. Las pruebas rápidas que detectan antígenos (proteínas) del virus, así como las que detectan anticuerpos de los tipos IgM e IgG son de menor sensibilidad dado que con mayor probabilidad podrían dar un resultado negativo (falso negativo) aun cuando el paciente estuviera infectado (PAHO, 2020c). Sin embargo, son útiles para identificar donadores convalescentes de plasma, para complementar los resultados de

- Reanimador
- Desfibrilador
- Juego de donación de infusión

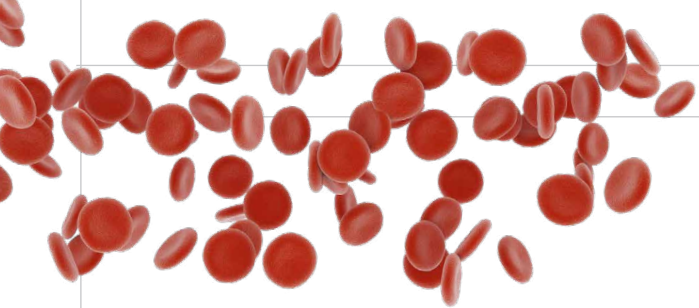
- Tubos de oxígeno
- Oxímetro de pulso
- Sistema de imágenes por ultrasonido cardiovascular

- Máscara laríngea
- Laringoscopio
- Sistemas de aspiración
- Conjunto de traqueotomía percutánea

- Dispositivo para maniobra de Heimlich
- Concentradores de oxígeno
- Puntas de oxígeno nasales de uso único

- Dispositivo para maniobra de Heimlich
- Concentradores de oxígeno
- Puntas de oxígeno nasales de uso único

- Equipos de ultrasonido
- Máscara Venturi
- Ventiladores



EL OBJETIVO DE LA HEMOVIGILANCIA ES ESTABLECER UN CONTROL DE CALIDAD CONTINUO DE LA CADENA TRANSFUSIONAL A TRAVÉS DE LA DETECCIÓN, ANÁLISIS Y NOTIFICACIÓN DE LOS INCIDENTES Y EFECTOS ADVERSOS INESPERADOS DE LA DONACIÓN O DE LA TRANSFUSIÓN.

la prueba de PCR y para las estimaciones epidemiológicas de la enfermedad. Por ello, todas las pruebas requieren validación rigurosa. En situaciones de emergencia como la actual pandemia, las pruebas diagnósticas se emplean en la modalidad de productos «sólo para investigación» (ruo, *research use only*) y no deben utilizarse para el diagnóstico rutinario. Al respecto, la OMS publica su «lista de uso de emergencia» para ir recomendando conforme avanza la pandemia, nuevos productos a los sistemas de salud (WHO, 2020g).

La última recomendación de la oms es no usar las pruebas rápidas salvo en el campo de la investigación y, en el caso de los anticuerpos, sólo para estudios epidemiológicos (WHO, 2020c). Con base en estas recomendaciones y para garantizar la confiabilidad de los resultados de las pruebas para la detección de COVID-19, la Secretaría de Salud de México estableció que sea el Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (Indre), la instancia que evalúe las pruebas para la detección del coronavirus. El 18 de mayo se publicó la lista de las primeras tres pruebas serológicas «rápidas» que aprobó COFEPRIS para su uso en laboratorios privados (COFEPRIS, 2020a).

Como es de esperarse, a nivel internacional se están recibiendo notificaciones sobre kits analíticos de calidad subestándar o falsificados que se anuncian para diagnosticar COVID-19. Al respecto la OMS recomienda que no se hagan compras en línea, cerciorarse que los proveedores sean fuentes fiables, exigir que los productos cuenten con la licencia sanitaria nacional, cotejar el etiquetado y las instrucciones del producto y, consultar a la autoridad local en caso de duda (WHO, 2020h). También es importante generar los reportes o quejas correspondientes en caso de cualquier problema o acontecimiento adverso relacionado con un producto a través de los responsables de tecnovigilancia. La OMS publica continuamente «alertas de productos médicos» donde se informan los medicamentos

y dispositivos médicos que están siendo falsificados en el mundo (WHO, 2020i)².

Finalmente, es importante reflexionar que, conforme aumentan los enfermos en todo el mundo, surgen otros retos sanitarios como la escasez de reactivos y el retraso de los diagnósticos; o bien, el exceso de muestras para procesar podría rebasar las capacidades humanas, de infraestructura, de control de calidad, de cumplimiento de las buenas prácticas de laboratorio y de las de bioseguridad (Onoda y Martínez-Chamorro, 2020).

● Hemovigilancia

Según la NOM-253-SSA1-2012 (DOF, 2012a), los productos sanguíneos son los diversos preparados de la sangre que tienen utilidad terapéutica, e incluyen las unidades de sangre total, sus componentes y mezclas de éstos. El objetivo de la hemovigilancia es establecer un control de calidad continuo de la cadena transfusional a través de la detección, análisis y notificación de los incidentes y efectos adversos inesperados de la donación o de la transfusión. Estos efectos podrían ocurrir en el donante o en el receptor, ser de aparición inmediata, tardía o incidente, y estar relacionados con la extracción o la transfusión de productos sanguíneos; causando síntomas de diferente severidad. Su notificación se hace al Centro Nacional de la Transfusión Sanguínea (CNTS), con los formatos y mecanismos que para ello establece, así como al comité de medicina transfusional del establecimiento.

Los productos sanguíneos de personas convalecientes se utilizan para lograr inmunidad pasiva adquirida artificialmente (PAHO, 2020a). El plasma convaleciente (PC) se obtiene por aféresis, un proceso por el cual el plasma se obtiene selectivamente de un donante, mediante la separación del plasma de la sangre completa por centrifugación o filtración, y se regresan los demás componentes al donante. Tanto los equipos, insumos y reactivos, como los procesos de una plasmaféresis implican riesgos que hay que monitorear; así

² En el caso de México, se sugiere a personal de la salud, otros usuarios y pacientes visitar la página de COFEPRIS para estar al pendiente de alertas sanitarias y, para notificar incidentes adversos con DM se sugiere buscar los mecanismos en <https://www.gob.mx/cofepris/acciones-y-programas/antecedentes-tecnovigilancia> o escribir directamente al correo tecnovigilancia@cofepris.gob.mx

como las complicaciones clínicas que pudieran presentar el donador o el receptor.

El PC se utilizó ampliamente durante la epidemia de ébola aunque su efectividad no se estudió rigurosamente. También ha sido utilizado para tratar a personas con síndrome respiratorio del medio oriente (MERS). Como una forma de inmunoterapia, la eficacia potencial del PC ante una epidemia viral depende del grado en el que los anticuerpos generados por el organismo del donante durante su recuperación sean capaces de neutralizar directamente al virus o, de alguna otra forma mediar una respuesta inmune efectiva en el paciente receptor (BRN, 2017). En el caso de COVID-19, se tiene evidencia preliminar de que el uso de PC en los primeros días de que aparecen los síntomas puede conducir a una mejor respuesta.

El CNTS, en colaboración con la COFEPRIS publicaron el 20 de abril de 2020 un lineamiento para el uso terapéutico de plasma proveniente de donadores convalécientes de COVID-19 (COFEPRIS, 2020b). En el documento se especifica que no deberá usarse PC para la prevención de COVID-19 en personas clínicamente sanas y que no estén dentro de un protocolo de investigación, el cual deberá estar apegado a la normatividad mexicana en materia de investigación clínica. Además, los establecimientos donde se obtenga, procese y use el plasma deberán contar con aviso de funcionamiento emitido por COFEPRIS, cumplir los trámites ante el CNTS y otras instancias y, tener su protocolo aprobado por comités de ética, investigación y bioseguridad, COFEPRIS y el Registro Nacional de Ensayos Clínicos. Los procesos de obtención, procesamiento, almacenamiento y transfusión del plasma deberán apegarse enteramente a la NOM-253-SSA1-2012 (DOF, 2012a). Para mediados de mayo 2020 en México se conducían al menos quince estudios clínicos, cinco de ellos investigando el uso de PC, como el «Estudio *COPLA*: Tratamiento de las formas graves de infección por *CORONAVIRUS* con *PLASMA* de convalécientes» de los Laboratorios Clínicos de Puebla (Argüelles-Tello, 2020).

La metodología para usar PC debe ser la de un estudio clínico controlado aleatorizado

aprobado por un comité de ética, ya que su uso empírico retrasa la recolección de información científica útil y puede ser contraproducente en términos de seguridad del paciente. Se debe tener el consentimiento informado tanto del donador como del paciente receptor y se deben estipular criterios de elegibilidad para los donadores en términos de su grado de recuperación de la infección por COVID-19 (PAHO, 2020a).

Entre los riesgos que conlleva la administración de PC de COVID-19 está que aún no se conoce el potencial de transmisión del SARS-CoV-2 a través de sustancias de origen humano como la sangre, en las diferentes fases de la infección; aunque teóricamente es poco probable por la experiencia previa con virus respiratorios (BRN, 2017). Al respecto, los productos terapéuticos derivados del plasma se consideran seguros gracias a los procesos de inactivación de patógenos que se les aplican, y que también previenen la transmisión de enfermedades infecciosas como VIH, hepatitis B, hepatitis C y sífilis.

Otro riesgo del PC es la presencia de anticuerpos antiHLA y antigranulocitos que podrían originar en el paciente receptor el síndrome de lesión pulmonar aguda producida por transfusión (TRALI, por sus siglas en inglés). Por esta razón se establecen criterios de elegibilidad de los donadores, prefiriendo seleccionar personas que no hayan recibido previamente transfusiones, de preferencia hombres o bien, mujeres que nunca hayan estado embarazadas. Otras RAM que hay que monitorear son: escalofríos, reacciones alérgicas y el síndrome de sobrecarga circulatoria.

El plasma donado debe etiquetarse conforme a la normatividad indicando que es experimental, se le debe indicar una fecha de caducidad y almacenar, transportar y manejar en las condiciones debidas. Se debe determinar su compatibilidad ABO, medir la cantidad de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 presentes en el plasma donado y aplicar la prueba RT-PCR puesto que debe dar negativa para el virus. En esta terapia todo debe documentarse, las comorbilidades del paciente, los tratamientos recibidos y otras intervenciones además de la plasmaféresis.



Es muy importante seguir las recomendaciones de la OPS así como los lineamientos nacionales porque el uso de PC en la pandemia es una intervención experimental, no está probada ni registrada y la evidencia de su efectividad de su efectividad es aún muy limitada. Su uso se debe hacer en un contexto de emergencia y de protocolos autorizados de investigación (PAHO, 2020a).

Por todo lo anterior, la terapia con PC debe ser estrechamente monitoreada a través de los sistemas y métodos de las tres disciplinas, tecnovigilancia, farmacovigilancia y hemovigilancia. Entre mejor perfilamos su efectividad y seguridad, más evidencia útil habrá en beneficio de los pacientes, por ejemplo promoviendo nuevas formas de involucramiento social y científico de donadores que antes fueron enfermos y que por fortuna se recuperaron.

◆ REFLEXIONES FINALES

Por razones de espacio es imposible ahondar en otros riesgos sanitarios y problemas de seguridad relacionados con productos farmacéuticos y dispositivos médicos que han surgido durante la pandemia, pero se mencionarán brevemente.

Uno de ellos es el desabasto de medicamentos. En varios países, incluido México, muchos medicamentos se producen con principios activos que no son sintetizados en territorio nacional, sino que provienen de países como China e India. Eso nos hace depender del extranjero y en situación de pandemia, dichas naciones protegen su propio abasto cerrando mercados o disminuyendo las exportaciones (Hernández, 2020b). Esto implica también adquirir medicamentos importados a un precio mucho más alto.

El desabasto no sólo impacta negativamente en los medicamentos que se están usando en

COVID-19 (azitromicina, hidroxiclороquina, etcétera) sino en aquellos que se requieren para otros tratamientos en los hospitales o por parte de los pacientes ambulatorios para sus terapias crónicas. Los antimaláricos cloroquina e hidroxiclороquina, por ejemplo, son parte de la farmacoterapia de personas con lupus y artritis reumatoide que podrían verse afectadas. Además, preocupa que a causa de la pandemia, en las regiones del mundo afectadas por el paludismo también empiecen a faltar estos medicamentos (OMS, 2020).

Algunas presentaciones de medicamentos podrían también caer en desabasto, por ejemplo, las plumas precargadas de insulina. Eso conduce a que los pacientes diabéticos tengan que comprar otra presentación de insulina para inyectarse con jeringas y cometan errores de dosificación, como la administración de menor dosis de la necesaria o bien, terminar en urgencias por una sobredosis de insulina. Dado que se ha documentado que los pacientes descompensados de sus enfermedades crónicas (diabetes, hipertensión, etcétera) son más susceptibles a la infección por SARS-CoV-2 y a sus complicaciones graves, las implicaciones del desabasto son realmente preocupantes.

Por otra parte, el negocio de la falsificación de medicamentos y DM ha crecido durante la pandemia. La Operación Internacional Pangea XIII ha incautado gran cantidad de antivirales apócrifos, mascarillas, geles sanitizantes y equipo médico que han encontrado un nicho en la alta demanda de insumos para COVID-19 (Interpol, 2020). En México, el 12 de mayo de 2020 la COFEPRIS publicó en su sección de «Alertas sanitarias», avisos de falsificación de cuatro medicamentos: ATRIPLA (antiviral), PREDNEFRIN SF (corticoesteroide), SPRYCEL (anticancerígeno) y TEGRETOL LC (antiepiléptico); por lo que hay que estar atentos.





MUCHOS MEDICAMENTOS SE PRODUCEN CON PRINCIPIOS ACTIVOS QUE NO SON SINTETIZADOS EN TERRITORIO NACIONAL, SINO QUE PROVIENEN DE PAÍSES COMO CHINA E INDIA. ESO NOS HACE DEPENDER DEL EXTRANJERO Y EN SITUACIÓN DE PANDEMIA, DICHAS NACIONES PROTEGEN SU PROPIO ABASTO.

Los medicamentos y DM falsificados pueden reportarse a través de diversos canales de la COFEPRIS, los consumidores por ejemplo pueden buscarlos en su navegador Web a través de «denuncias sanitarias COFEPRIS». En el caso de los profesionales de la salud, lo conveniente es que notifiquen a las unidades de farmacovigilancia y tecnovigilancia de sus instituciones para que éstas hagan el reporte a las autoridades por las plataformas y formatos correspondientes. Por último, la infodemia ha propagado todo tipo de recomendaciones para prevenir o curar la COVID-19. Muchas de ellas rayan en lo absurdo como la «alcalinización» del cuerpo con alimentos, herbolaria o suplementos.

Uno de los casos más riesgosos ha sido el de las soluciones desinfectantes para inyectarse o ingerirse. Ya en alerta desde hace varios años, el dióxido de cloro (28% de clorito de sodio en agua) se ha puesto nuevamente de moda en diferentes presentaciones, por ejemplo, la «solución mineral milagrosa» (MMS) (FDA, 2020c). Entre sus efectos adversos están vómito y diarrea severos, fallo respiratorio, hepático, anemia hemolítica y alteraciones del ritmo cardíaco. Durante la pandemia, varios países de Latinoamérica han reportado numerosos casos de intoxicación y muertes por MMS. Además de alertar a la población se ha urgido a profesionales e instituciones para que reporten las RAM de estos productos a los centros nacionales de farmacovigilancia (INVIMA, 2020).

Al inicio de la pandemia también se propagó información sobre el riesgo que corrían los pacientes que tomaban ibuprofeno cuando iniciaban con los síntomas de COVID-19 pues al parecer tendrían un peor pronóstico. Asimismo, se difundió que las personas hipertensas que estaban bajo tratamiento con fármacos como captopril, enalapril, losartan, telmisartan, etcétera, podrían ser más propensos a infectarse y a desarrollar la enfermedad de forma más severa. Ninguna de las hipótesis se ha comprobado y la OMS se pronunció aclarando en comunicados que no había evidencia que respaldara estos supuestos. A pesar de ello hubo pacientes que dudaron sobre suspender sus tratamientos lo cual descontrolaría su presión arterial haciéndolos más vulnerables ante SARS-CoV-2.

Otro grupo de pacientes en riesgo de suspender por decisión propia sus terapias son aquellos que consumen medicamentos inhibidores del sistema inmune, por ejemplo para el lupus, artritis reumatoide, psoriasis o colitis ulcerosa. Es muy importante darles información y seguimiento cercano pues la interrupción abrupta de sus tratamientos puede deteriorar su salud significativamente.

Lo mismo puede ocurrir con pacientes que no están acudiendo a sus consultas por miedo a visitar clínicas y hospitales; o los que están experimentando RAM y no pueden ser atendidos por sus médicos por motivos varios. El retraso en diagnósticos, chequeos de rutina, inicio o cambio de tratamientos puede afectar su salud en el corto plazo.



**LA INFODEMIA
HA PROPAGADO
TODO TIPO DE
RECOMENDACIONES
PARA PREVENIR O
CURAR LA COVID-19,
UNO DE LOS CASOS
MÁS RIESGOSOS
HA SIDO EL DE
LAS SOLUCIONES
DESINFECTANTES
PARA INYECTARSE O
INGERIRSE.**

Finalmente, los estragos psicológicos de la pandemia se están manifestando en muchas personas como insomnio, ataques de ansiedad, ideas suicidas y depresión, entre otros (SEP, 2020). Para mitigar estos síntomas piden que se les prescriban medicamentos o se automedican con té, suplementos o productos milagro. Éstos podrían causar RAM o presentar interacciones peligrosas con enfermedades y tratamientos que ya tiene el paciente.

Sin duda, la automedicación o el abandono desinformado de los tratamientos implican muchos riesgos durante una emergencia sanitaria, mismos que deben monitorearse y en caso de que ocasionen una RAM, documentarse a través de los sistemas de farmacovigilancia para generar acciones preventivas.

En esta pandemia en la que la ciencia está en boca de todos, es importante que la población también esté consciente de todos los riesgos implícitos en el uso de medicamentos, vacunas, dispositivos médicos y otros productos farmacéuticos. Con ayuda de tanta información de fuentes confiables disponible en estos momentos, así como de las herramientas de gestión de riesgos abordadas en este artículo, el conocimiento y vigilancia de la seguridad de los insumos sanitarios que consumimos es tarea de todos.



**Lucila Isabel
Castro Pastrana**

Doctora en Bioquímica Farmacéutica por la Universidad de Tübingen, Alemania. Fue profesora visitante en la Universidad de British Columbia en temas de farmacovigilancia y farmacogenómica. Es autora y compiladora de cuatro libros sobre farmacovigilancia. Se encuentra certificada por trayectoria profesional en el perfil Farmacia por el Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos México. Es profesora de tiempo completo de la UDLAP. lucila.castro@udlap.mx



REFERENCIAS

- ACFV, Asociación Colombiana de Farmacovigilancia (2020). Guía para el desarrollo de la farmacovigilancia en el contexto de SARS-CoV-2 (COVID-19). Recuperado de <http://web.cnfqcolombia.org/wp-content/uploads/2020/05/Guia-para-el-desarrollo-de-la-Farmacovigilancia-en-el-contexto-de-SARS-CoV-2.pdf>
- Argüelles-Tello, F. (2020). Investigación clínica, perspectiva ante la pandemia del SARS-CoV-2 (COVID-19). 5ª Sesión Virtual «Desarrollo Clínico en relación con el COVID-19». Asociación Mexicana de Farmacovigilancia. Recuperado de <https://www.facebook.com/pg/farmacovigilanciamex/videos/>
- BioWorld. (2020). Biopharma products in development for COVID-19. Clarivate Analytics. Recuperado de <https://www.bioworld.com/covid19products>
- Borba, M. G. S., Val, F. F. A., Sampaio, V. S., et al. (2020). Effect of high vs low doses of chloroquine diphosphate as adjunctive therapy for patients hospitalized with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: a randomized clinical trial. *JAMA Network Open*, 3(4), e208857. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.8857
- BRN, WHO Blood Regulators Network (2017). Position Paper on Use of Convalescent Plasma, Serum or Immune Globulin Concentrates as an Element in Response to an Emerging Virus. Recuperado de https://www.who.int/bloodproducts/brn/2017_BRN_PositionPaper_ConvalescentPlasma.pdf?ua=1
- CDC, Centers for Disease Control and Prevention (2015). History of vaccine safety. U. S. Department of Health & Human Services. Recuperado de <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/ensuring-safety/history/index.html>
- Chorin, E., Dai, M., Shulman, E., et al. (2020). The QT interval in patients with COVID-19 treated with hydroxychloroquine and azithromycin. *Nature Medicine*, doi:10.1038/s41591-020-0888-2
- ClinicalTrials.gov (2020a). Search results for COVID. U. S. National Library of Medicine. Recuperado de <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID&term=&cntry=&state=&city=&dist=>
- ClinicalTrials.gov (2020b). Safety and Immunogenicity Study of 2019-nCoV Vaccine (mRNA-1273) for Prophylaxis of SARS-CoV-2 Infection (COVID-19). U. S. National Library of Medicine. Recuperado de <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04283461>
- COFEPRIS (2020a). Comunicado relativo a pruebas serológicas para SARS CoV2, COVID-19. Recuperado de <https://www.gob.mx/cofepris/acciones-y-programas/comunicado-relativo-a-pruebas-serologicas-para-sars-cov2-covid-19?state=published>
- COFEPRIS (2020b). Lineamiento técnico para protocolos de investigación relacionados al uso terapéutico de plasma. Recuperado de <https://www.gob.mx/cofepris/articulos/lineamiento-tecnico-para-protocolos-de-investigacion-relacionados-al-uso-terapeutico-de-plasma>
- DOF, Diario Oficial de la Federación (2012a). Norma Oficial Mexicana NOM-253-SSA1-2012, para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos.
- DOF, Diario Oficial de la Federación (2012b). Norma Oficial Mexicana NOM-240-SSA1-2012, Instalación y operación de la tecnovigilancia.
- DOF, Diario Oficial de la Federación (2017). Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia.

- Drugs.com (2020a). Drugs A-Z. c2000-2020. Recuperado de <https://www.drugs.com/>
- Drugs.com (2020b). Thalidomide Professional Information from Drugs.com; c2000-2020. Recuperado de <https://www.drugs.com/ppa/thalidomide.html>
- FDA. Food and Drug Administration (2020a). Emergency Use Authorization (EUA) for emergency use of remdesivir for the treatment of hospitalized 2019 coronavirus disease (COVID-19) patients. Recuperado de <https://www.fda.gov/media/137564/download>
- FDA. Food and Drug Administration (2020b). Expanded access. Recuperado de <https://www.fda.gov/news-events/public-health-focus/expanded-access>
- FDA. Food and Drug Administration (2020c). Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Warns Seller Marketing Dangerous Chlorine Dioxide Products that Claim to Treat or Prevent COVID-19. Recuperado de <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-warns-seller-marketing-dangerous-chlorine-dioxide-products-claim>
- FDA. Food and Drug Administration (2000). Kaletra (Lopinavir/Ritonavir) Capsules & Oral Solution. Drug Approvals and Databases. Recuperado de https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2000/21-226_Kaletra.cfm
- Flores-Murrieta, F. J. (2020). El reposicionamiento de fármacos, una estrategia para el tratamiento de COVID-19. 5ª Sesión Virtual «Desarrollo Clínico en relación a COVID-19. Asociación Mexicana de Farmacovigilancia». Recuperado de <https://www.facebook.com/pg/farmacovigilanciamex/videos/>
- Gilead Sciences, Inc. (2020). Development of remdesivir. Recuperado de https://www.gilead.com/-/media/gilead-corporate/files/pdfs/covid-19/gilead_rdv-development-fact-sheet-2020.pdf
- Hernández, V. (2020a). Evaluación regulatoria del equipo de protección personal: cubrebocas, guantes y mascarillas. 2ª Sesión Virtual «Mitos y realidades del uso de equipo de protección para COVID-19: cubrebocas, guantes y mascarillas». Asociación Mexicana de Farmacovigilancia. Recuperado de <https://www.facebook.com/farmacovigilanciamex/videos/287252568937552/UzpfSTeyNTA0MTU4NDc6MTAyM-jEIMjc2NTYIMjEzNjU/>
- Hernández, M. R. (2020b). Impacto de las importaciones de materia prima y medicamento provenientes de países con COVID 19. Webinar en plataforma Zoom, Asociación Farmacéutica Mexicana A. C.
- Interpol. (2020). Preventing crime and protecting police: INTERPOL's COVID-19 global threat assessment. Recuperado de <https://www.interpol.int/en/News-and-Events/News/2020/Preventing-crime-and-protecting-police-INTERPOL-s-COVID-19-global-threat-assessment>
- INVIMA. (2020). Alertas sanitarias medicamentos y productos biológicos. Recuperado de <https://app.invima.gov.co/alertas/medicamentos-productos-biologicos>
- Mehra, M. R., Desai, S. S., Ruschitzka, F. y Patel, A. N. (2020). Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. The Lancet. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31180-6
- Mithani, Z. (2012). Informed Consent for Off-Label Use of Prescription Medications. *Virtual Mentor*, 14(7), 576-581. doi: 10.1001/virtualmentor.2012.14.7.oped1-1207.
- Moderna, Inc. (2020). Moderna's Work on a COVID-19 Vaccine Candidate. Recuperado de <https://www.modernatx.com/modernas-work-potential-vaccine-against-covid-19>
- OMS, Organización Mundial de la Salud (2020). El paludismo y la pandemia de COVID-19. Recuperado de <https://www.who.int/es/news-room/q-a-detail/malaria-and-the-covid-19-pandemic>
- Onoda, M. y Martínez-Chamorro, M. J. (2020). Grupo de Patología Infecciosa de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. Pruebas diagnósticas de laboratorio de COVID-19. Recuperado de https://www.aepap.org/sites/default/files/documento/archivos-adjuntos/pruebas_diagnosticas_de_laboratorio_de_covid_vfinal.pdf
- PAHO, Pan American Health Organization (2020a). Regulatory considerations on authorization of the use of convalescent plasma (PC) to address the COVID-19 emergency. Recuperado de https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52036/PAHOIMSCovid19200008_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- PAHO, Pan American Health Organization (2020b). Ongoing Living Update of Potential COVID-19 Therapeutics: summary of rapid systematic reviews. Recuperado de https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52025/PAHOIMSCovid19200008_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- PAHO, Pan American Health Organization (2020c). Information and criteria for prioritizing diagnostic tests for SARS-CoV-2 in order to address the procurement needs of health systems. Recuperado de <https://www.paho.org/en/documents/information-and-criteria-prioritizing-diagnostic-tests-sars-cov-2-order-address>
- PAHO, Pan American Health Organization (2020d). Essential medicines list for management of patients admitted to intensive care units with suspected or confirmed COVID-19 diagnosis (EML-ICU-COVID-19). Recuperado de <https://www.paho.org/en/documents/>
- PAHO, Pan American Health Organization (2020e). Especificaciones técnicas de dispositivos médicos para la gestión de casos de COVID-19 en los servicios de salud. OPS/PHE/IM/Covid-19/20-001. Recuperado de <https://iris.paho.org/handle/10665.2/51980>
- Rendón, S. (2020). Evaluación regulatoria del equipo de protección personal: cubrebocas, guantes y mascarillas. 2ª Sesión Virtual «Mitos y realidades del uso de equipo de protección para COVID-19: cubrebocas, guantes y mascarillas». Asociación Mexicana de Farmacovigilancia. Recuperado de <https://www.facebook.com/farmacovigilanciamex/videos/287252568937552/UzpfSTeyNTA0MTU4NDc6MTAyM-jEIMjc2NTYIMjEzNjU/>
- Ruiz-López, C. A., Ortiz-Islas, R. y Castro-Pastrana, L. I. (2019). Tecnovigilancia. pp.237-271. En: Castro-Pastrana, L. I., Salas-Rojas, S. G. (eds.). Farmacovigilancia. Seguridad centrada en el paciente. Cholula: Editorial UDLAP, Colección Sapientias.
- SEP, Secretaría de Educación Pública (2020). Boletín No. 103 Mantiene EDUCATEL de SEP apoyo psicológico relacionado con el COVID-19. Recuperado de <https://www.gob.mx/sep/articulos/boletin-no-103-mantiene-educatel-de-sep-apoyo-psicologico-relacionado-con-el-covid-19?idiom=es>
- Shim, J. S. y Liu, J. O. (2014). Recent Advances in Drug Repositioning for the Discovery of New Anticancer Drugs. *Int J Biol Sci*, 10(7), 654-663. doi:10.7150/ijbs.9224. Recuperado de <http://www.ijbs.com/v10p0654.htm>
- SSA, Secretaría de Salud de México (2020). *Uso de medicamentos de eficacia no demostrada en pacientes con COVID-19 atendidos en Hospitales en la República Mexicana*. Recuperado de <https://coronavirus.gob.mx/personal-de-salud/documentos-de-consulta/>
- SSA, Secretaría de Salud (2014). Manual de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización. *Secretaría de Salud: México*. Recuperado de https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/287240/ESAVI_2014.pdf
- Thomas, S. J. y Yoon, I. K. (2019). A review of Dengvaxia®: development to deployment. *Human vaccines & immunotherapeutics*, 15(10), 2295-2314. Recuperado de <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1658503>
- Thompson, S. A. (2020). *How Long Will a Vaccine Really Take? Opinion*. *The New York Times*. Recuperado de <https://www.nytimes.com/interactive/2020/04/30/opinion/coronavirus-covid-vaccine.html>
- UMC, Uppsala Monitoring Centre (2020). *VigiAccess. Remdesivir*. Recuperado de <http://www.vigiaccess.org/>
- WHO, World Health Organization (2020a). *WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19*. Recuperado de <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---25-may-2020>
- WHO, World Health Organization (2020b). *Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines*. Recuperado de <https://www.who.int/who-documents-detail/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
- WHO, World Health Organization (2020c). Advice on the use of point-of-care immunodiagnostic tests for COVID-19. Scientific brief. Recuperado de https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/sb-2020-1-pocimmunodiagnos-tics-2020-04-08-e.pdf?sfvrsn=c426ac39_2
- WHO, World Health Organization (2020d). *Ensayo clínico «Solidaridad» sobre tratamientos contra la COVID-19*. Recuperado de <https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>
- WHO, World Health Organization (2020e). *Laboratory testing strategy recommendations for COVID-19*. Recuperado de <https://www.who.int/publications-detail/laboratory-testing-strategy-recommendations-for-covid-19-interim-guidance>
- WHO, World Health Organization (2020f). *Laboratory testing for coronavirus disease (COVID-19) in suspected human cases (interim guidance)*. Recuperado de <https://www.who.int/publications-detail/laboratory-testing-for-2019-novel-coronavirus-in-suspected-human-cases-20200117>
- WHO, World Health Organization (2020g). *Coronavirus disease (COVID-19) Pandemic - Emergency Use Listing Procedure (EUL) open for in vitro diagnostics*. Recuperado de https://www.who.int/diagnostics_laboratory/EUL/en/
- WHO, World Health Organization (2020h). *Nota informativa de la OMS para los usuarios*. Recuperado de https://www.who.int/diagnostics_laboratory/procurement/200422_who_info_covid_falsified_ivds_sp.pdf?ua=1
- WHO, World Health Organization (2020i). *Alerta de productos médicos*. Recuperado de <https://www.who.int/es/news-room/detail/31-03-2020-medical-product-alert-n-3-2020>
- WHO, World Health Organization (2016). *Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations*. Recuperado de https://www.who.int/biologicals/expert_committee/Clinical_changes_IK_final.pdf
- Wittich, C. M., Burkle, C. M. y Lanier, W. L. (2012). Ten common questions (and their answers) about off-label drug use. *Mayo Clinic proceedings*, 87(10), 982-990. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2012.04.017>
- Zhou, Y., Hou, Y., Shen, J. et al. (2020). Network-based drug repurposing for novel coronavirus 2019-nCoV/SARS-CoV-2. *Cell Discovery*, 6, 14. doi: 10.1038/s41421-020-0153-3

► Suggestion for the implementation of timely public health policies in the face of the COVID-19 pandemic

SUGERENCIA DE IMPLEMENTACIÓN DE POLÍTICAS PÚBLICAS

OPORTUNAS EN SALUD ANTE LA PANDEMIA DE COVID-19¹

Por:  Eduardo Lazcano-Ponce • Celia Alpuche Aranda

¹ Una versión previa de este artículo fue publicada en la *Revista de Salud Pública de México*. Lazcano-Ponce, E., Alpuche-Aranda, C. (2020). Alfabetización en salud pública ante la emergencia de la pandemia por COVID-19. *Salud Pública Mex.* <https://doi.org/10.21149/11408>



Lazcano-Ponce E y Alpuche Aranda C. (2020). Sugerencia de implementación de políticas públicas oportunas en salud ante la pandemia de COVID-19. *Entorno UDLAP*, Edición Especial.

➡ Recibido: 28 de abril de 2020 ✓ Aceptado: 25 de mayo de 2020

RESUMEN

La alfabetización en salud es el proceso centrado en la obtención del conocimiento, la motivación y las competencias individuales para entender y acceder a información, expresar opiniones y tomar decisiones relacionadas con la promoción y el mantenimiento de la salud, siendo aplicable en diferentes contextos, entornos y a lo largo de toda la vida. En este ensayo, se tratan de establecer los elementos basados en la evidencia científica, que orientan las políticas públicas de prevención y control tales como: a) la inteligencia epidemiológica, b) las medidas de mitigación de propagación, c) las medidas de supresión de la transmisión, d) el fortalecimiento de la capacidad de atención médica e incremento de la capacidad de prevención de la transmisión y e) el desarrollo de vacunas profilácticas y agentes terapéuticos contra COVID-19. Todas estas acciones deben de implementarse rápida y obligatoriamente, con el concurso de la comunidad. De todo esto deriva la necesidad de la alfabetización en salud pública.

PALABRAS CLAVE

Alfabetización en salud · COVID-19 ·
Políticas públicas · Salud pública

« **LAS ACCIONES DE LA SALUD PÚBLICA PARA LA PREVENCIÓN Y CONTROL DEL COVID-19 INCLUYEN MEDIDAS DE PREVENCIÓN Y CONTROL POBLACIONAL.**

◆ ABSTRACT

Health alphabetization is a process centered on obtaining the knowledge, the motivation and the individual skills to understand and access information, express opinions and taking decisions related to the promotion and maintaining of health; it is applied in different contexts, environments and through the whole life. In this essay we try to establish those elements, based on the scientific evidence, that help to shape the public policies for preventing and controlling the disease such as: a) epidemiologic intelligence; b) measures to mitigate propagation; c) measures to suppress transmission; d) strengthening the medical capacities to attend and prevent transmission of the disease; e) development of vaccines and therapeutic agents. All those actions must be enforced and implemented quickly, with the participation of the society. All the later implies the need to have a public health alphabetization.

◆ KEYWORDS

Health literacy · COVID-19 · Public policies · Public health

◆ INTRODUCCIÓN

Actualmente vivimos en un periodo en que la diseminación de información científica precisa a través de los medios masivos de comunicación se ha incrementado grandemente. Aunque las noticias falsas son un término que fue acuñado en primera ocasión hace 95 años (McKernon, 1925), la diseminación rápida y en tiempo real de malas interpretaciones de la información científica emergente, constituye un problema social. Con la disponibilidad de múltiples herramientas de diseminación virtual se puede obtener comunicación instantánea y una muy poderosa amplificación del conocimiento científico. A este respecto, la alfabetización en salud es un constructo relacionado con el conocimiento y competencias de las personas para satisfacer las complejas demandas en salud en la sociedad actual. Es decir, es el proceso centrado en la obtención del conocimiento, la motivación y las competencias individuales para entender y acceder a información, expresar opiniones y tomar decisiones relacionadas con la promoción y el mantenimiento de la salud, siendo aplicable en diferentes contextos, entornos y a lo largo de toda la vida (Sørensen,

2012). En este ensayo se pretende actualizar no sólo el conocimiento generado en relación a la pandemia por COVID-19, sino contextualizar sus elementos conceptuales en función de la perspectiva de alfabetización en salud pública.

◆ PREVENCIÓN Y CONTROL DEL COVID-19

Las acciones de la salud pública para la prevención y control del COVID-19 incluyen medidas de prevención y control poblacional entre las que destacan: a) la inteligencia epidemiológica, que incluye no sólo la estrategia de vigilancia poblacional, sino ante la imposibilidad real de identificación de todos los casos positivos, la puesta en práctica de estrategias de vigilancia centinela y la vigilancia basada en eventos; b) las medidas de mitigación de la propagación de la epidemia, tales como el distanciamiento social e higiene, el lavado de manos, la cuarentena, restricción de movimiento y utilización de cubrebocas, entre otras; c) las medidas de supresión de la transmisión cuando el número de casos es muy elevado, como son el endurecimiento de medidas drásticas de encierro en casa; d) el fortalecimiento de la capacidad de atención médica en los sistemas de salud e incremento de la capacidad de prevención de la transmisión en los servicios de salud; e) el desarrollo de vacunas profilácticas contra COVID 19, así como la generación de agentes terapéuticos. Todas estas acciones deben de implementarse rápidamente, desde la perspectiva multidisciplinaria y multisectorial de la salud pública, para contener, prevenir y controlar la epidemia.

◆ VIGILANCIA DE SALUD PÚBLICA

● Agente causal

El estudio de la secuenciación genómica del agente causal del brote de neumonía severa en Wuhan, China, revela que se trata de un nuevo coronavirus nombrado SARS-CoV-2, que produce la enfermedad hoy conocida como COVID-19. El primer genoma de SARS-CoV-2 (el nombre científico del nuevo virus que ha generado la actual pandemia) se obtuvo a finales de diciembre de 2019. Esto permitió identificar al virus como un coronavirus y comprobar que era diferente a los otros conocidos. El análisis evolutivo demostró que estaba emparentado con virus cuyo hospedero primario son especies de murciélagos, lo que llevó a postular

que éstos son también el reservorio original del SARS-CoV-2 (Lu, 2020). Gracias a su tasa de mutación, los cambios en sus genomas se acumulan en cuestión de días y esto se monitoriza en forma permanente a través de la estrategia global GISAID (Shu, 2017) (siglas de Global Initiative on Sharing All Influenza Data). Estas mutaciones son puntuales y permiten identificar varios linajes que logran evidenciar las variaciones por regiones, como las de origen asiático, europeo (Italia, España y otros), americano, entre otras; pero se ha observado que su variación es menor a la observada por influenza. Esta información es sumamente útil para diseñar estrategias de prevención primaria, como las vacunas profilácticas.

● Vigilancia epidemiológica

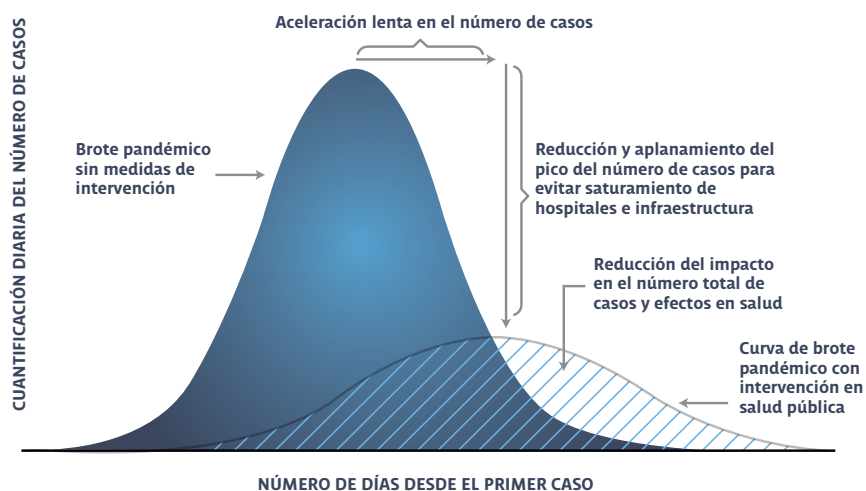
Constituye la recolección sistemática, análisis e interpretación de datos de salud necesarios para la planificación, implementación y evaluación de políticas de salud pública, en combinación con la difusión oportuna de los datos para una intervención poblacional oportuna (CDC, 2020a) (ver figura 1). Se han establecido las principales metas de los sistemas de vigilancia epidemiológica del COVID-19, en particular el CDC de Atlanta propone las siguientes acciones (CDC, 2020b):

- Monitorizar la dispersión e intensidad de COVID-19 al interior de cada región o país
- Comprender la severidad y el espectro de la enfermedad
- Entender los factores de riesgo de severidad y mecanismos de transmisión
- Monitorizar los cambios en el virus que causan COVID-19
- Estimar el peso de la enfermedad
- Producir información del pronóstico de la dispersión e impacto de COVID-19

● Vigilancia centinela

La vigilancia centinela es la manera más eficaz de recopilar datos oportunos y de buena calidad. Se lleva a cabo normalmente con la vigilancia basada en indicadores e incluye la recopilación de información de un número limitado de sitios de vigilancia de manera sistemática y rutinaria (CDC, 2019). Lo ideal es que los sitios se elijan a fin de que sean representativos de la población para que la información recopilada pueda aplicarse a la población en su totalidad (Lipsitch, 2009). Generalmente participan centros y profesionales especializados en la enfermedad bajo vigilancia y laboratorios diagnósticos de alta calidad. La vigilancia centinela se selecciona cuidadosamente a los miembros de la red de vigilancia porque la im-

Figura 1. Estrategias de mitigación comunitaria en brotes epidémicos como influenza y COVID-19*.



*Noreen Qualls et al. MMWR Recomm Rep. 2017 Apr 21; 66(1): 1-32.

«
**ALREDEDOR
 DEL 80.9% DE
 LAS INFECCIONES
 DEL NUEVO
 CORONAVIRUS
 SE CLASIFICAN
 COMO LEVES,
 EL 13.8%
 COMO GRAVES Y
 SÓLO EL 4.7%
 COMO CRÍTICAS.**

portancia está en la calidad de la información. A este respecto, recientemente en el Reino Unido se implementó un sistema de vigilancia centinela para población asintomática y casos ambulatorios de infecciones respiratorias con el objetivo de evaluar la tasa y patrones de expansión de COVID-19 y evaluar la efectividad de la política de contención promovida por las intervenciones de salud pública (de Lusignan, 2020).

● Período de incubación.

Es el periodo de tiempo que transcurre desde que una persona entra en contacto con un agente infeccioso hasta que aparecen los primeros síntomas y signos de la enfermedad. A este respecto, existe una estimación que refiere que el SARS-CoV-2 tiene un periodo de incubación de 5.1 días. Es decir, es el tiempo medio que transcurre desde la exposición a este agente infeccioso, hasta la aparición de los síntomas. Este hecho pone de manifiesto, que cerca del 97.5% de las personas que desarrollan síntomas de la infección por SARS-CoV-2, lo harán a los 11.5 días siguientes de la exposición. Así se podría estimar que por cada diez mil individuos en cuarentena durante catorce días, sólo 101 desarrollarían síntomas después de dejar la cuarentena (Lauer, 2020).

● Período de latencia

Es el intervalo entre el momento de infección y el momento de inicio de la contagiosidad. Según modelos probabilísticos, la transmisión del SARS-CoV-2 se produce uno o dos días antes del inicio de síntomas, hasta cinco o seis días posteriores, siendo la carga viral de los pacientes sin síntomas similar a los de aquellos que sí los han desarrollado. Se ha reportado, que no existen evidencias científicas de que el virus causante de COVID-19 se reactive después de un periodo de «latencia». Lo más probable es que los pacientes hayan sido dados de alta aún sin superar el COVID-19, por lo que después de un tiempo, los síntomas volverán a aparecer dado que el virus nunca se fue. Se ha estimado que, hasta la primera semana de abril de 2020, más de 315 mil personas a nivel global se recuperaron del coronavirus y, en general, una vez que su cuerpo tuvo anticuerpos para combatir la enfermedad, se volvieron inmunes (Bauchner, 2020).

● Contagiosidad

Es el periodo en el cual el huésped puede infectar a otros susceptibles. La contagiosidad es la aptitud que tiene un agente patógeno para pro-

pagarse y se expresa por la tasa de ataque y la tasa de ataque secundaria (nuevos casos aparecidos en un área geográfica específica posterior a la aparición del primer caso). Estimaciones iniciales sugieren que el SARS-CoV-2 tiene un elevado poder de contagio, por la que la duplicación en el número de sujetos infectados en el brote epidémico se estima en periodos de tiempo entre seis y siete días (Sanche, 2020). La tasa de contacto de individuos con infección latente ha sido estimada entre 6 y 18 personas (Hou, 2020). Por esta razón, en fechas recientes se ha sugerido que la reducción de la tasa de contacto en individuos con infección latente posterior a la cuarentena y aislamiento puede reducir con mucha efectividad el número de individuos infectados con SARS-CoV-2 y retrasar la presentación del pico máximo de casos (Hou, 2020).

● Tasa de mortalidad por enfermedades transmisibles

Normalmente se expresa como el número de muertes por cada mil, diez mil, cien mil o un millón de habitantes (dependiendo de lo pequeña que sea la tasa); por ejemplo, multiplicando los fallecimientos por cien mil y dividiendo el resultado entre la población total. Aunque en apariencia la tasa de mortalidad parecería más fácil de establecer, tampoco es un cálculo tan sencillo. Como COVID-19 tiene un impacto considerable en personas mayores de sesenta años y en aquellas que tienen otras condiciones mórbidas de salud, depende de cuál sea la causa de muerte declarada en su certificado de defunción (PAHO, 2020a).

● Riesgo de mortalidad por COVID-19

El Centro Chino para el Control y Prevención de Enfermedades (CCDC) documentó que alrededor del 80.9% de las infecciones del nuevo coronavirus se clasifican como leves, el 13.8% como graves y sólo el 4.7% como críticas, lo que incluye insuficiencia respiratoria y multiorgánica, así como choque séptico (Wu, 2020). Los pacientes con el más elevado riesgo de presentación de síndrome respiratorio por COVID-19 son los que manifiestan condiciones clínicas preexistentes tales como hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus, enfermedad respiratoria crónica o cáncer (Zhou, 2020); exposiciones que los condicionan (González-Bautista, 2019; Shamah-Levy, 2019) y enfermedades altamente prevalentes en México (Villalobos, 2019; Campos-Nonato, 2019). La obesidad también tiene un mal pronóstico en

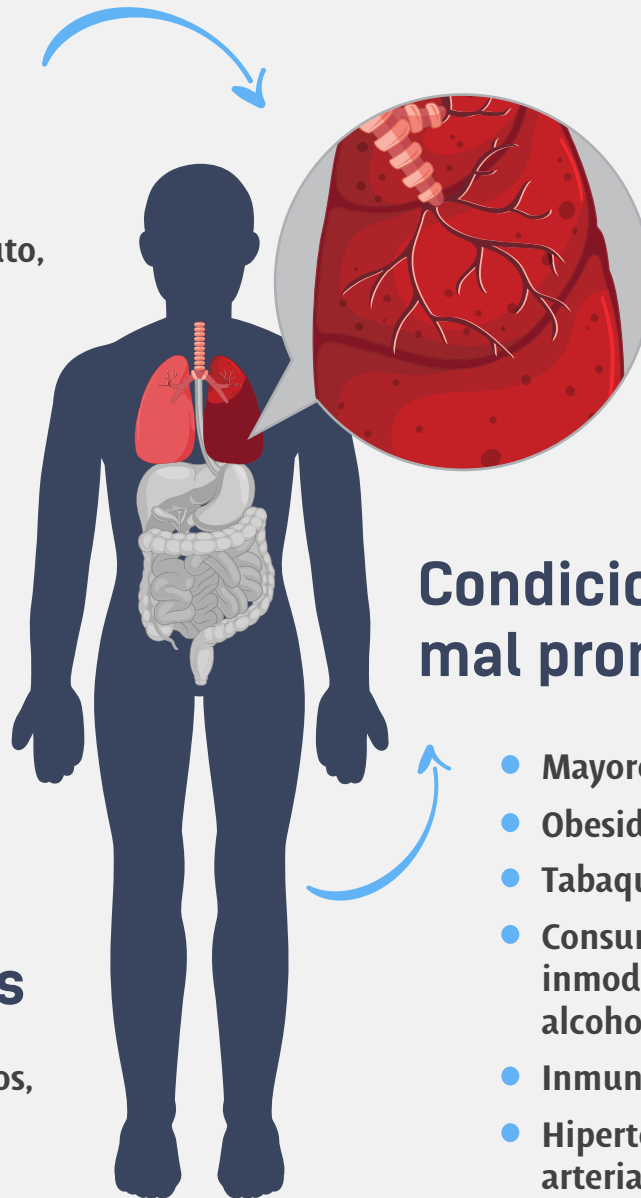
Figura 2. Transtornos sistémicos y respiratorios asociados a COVID-19.

Transtornos sistémicos

- Fiebre, tos, fatiga, producción de esputo, cefalea
- Disnea
- Hemoptisis
- Diarrea
- Insuficiencia cardíaca aguda
- Hipoxemia
- Falla renal

Trastornos Respiratorios

- Rinorrea, estornudos, dolor de garganta
- Neumonía
- Imágenes de opacidad en vidrio esmerilado
- Viremia, detección de RNA vírico en la muestra de sangre periférica
- Síndrome de dificultad respiratoria aguda



Condiciones de mal pronóstico

- Mayores de 60 años
- Obesidad
- Tabaquismo
- Consumo inmoderado de alcohol
- Inmunosupresión
- Hipertensión arterial
- Enfermedad cardiovascular
- Diabetes mellitus
- Enfermedad respiratoria crónica
- Cáncer

«

**EN CHINA Y OTROS
PAÍSES EUROPEOS Y
DE NORTEAMÉRICA,
EL RIESGO DE
MORTALIDAD POR
COVID-19 ESTÁ
PROBABLEMENTE
ASOCIADO AL
COLAPSO DE LOS
SISTEMAS DE
SALUD, ANTE LA
IMPOSIBILIDAD DE
DAR RESPUESTA
A LA ENORME
DEMANDA.**

COVID-19 (Simonnet, 2020), particularmente en aquellos sujetos con un IMC >35 kg/m². Además, el agravamiento de las condiciones clínicas en las personas mayores de sesenta años puede deberse al debilitamiento del sistema inmune relacionado con la edad y al aumento de la inflamación, por lo que existe un mal pronóstico en presencia de un valor alto en la evaluación de falla orgánica secuencial (SOFA, un sistema para puntuar el estado de pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos) y un dímero D (un marcador de coagulación) superior a 1 µg/L. La presencia de estas condiciones clínicas podrían promover la replicación viral y respuestas más prolongadas a la inflamación, causando daños duraderos en el corazón, el cerebro y otros órganos (Rothan, 2020) (ver figura 2).

En China, la tasa de mortalidad entre hombres diagnosticados con COVID-19 ha sido del 2.8% mientras que la de mujeres fue del 1.7% (Wu, 2020) y recientemente, se ha planteado la hipótesis de que los estrógenos –el principal grupo de hormonas sexuales femeninas– podría ser el elemento clave de las diferentes respuestas frente a la enfermedad. Esto es, los estrógenos pueden estimular aspectos de la inmunidad que son importantes para eliminar una infección viral y responder bien a las vacunas (Klein, 2020).

Existen reportes adicionales, derivados de la experiencia reciente en China y otros países europeos y de Norteamérica, de que el riesgo de mortalidad por COVID-19 está probablemente asociado al colapso de los sistemas de salud, ante la imposibilidad de dar respuesta a la enorme demanda de casos positivos sintomáticos que se presentó en forma súbita (Mizumoto, 2020).

● **Tasa de letalidad**

La tasa o índice de letalidad se refiere al cociente de fallecimientos en relación con las personas que se han contagiado de dicha enfermedad, cuyo resultado se suele multiplicar por cien para mostrar el porcentaje. Por supuesto, en el caso de la pandemia de coronavirus, conocer la tasa de letalidad real es un reto ante las dificultades para tener un registro confiable de cuántos realmente son los infectados; por ejemplo, en países como México no se están utilizando pruebas masivas de diagnóstico y muchos

son casos asintomáticos. En comparación con la tasa de letalidad del 15% para el síndrome respiratorio agudo severo (SARS en 2003) (WHO, 2003), y con cerca de 35% para el síndrome respiratorio del oriente medio (MERS en 2012) (WHO, 2020a); la tasa de letalidad del COVID-19 para la población general de Hubei, China fue de 1.38 (IC95% 1.23-1.53), pero se incrementó en función de la edad. Aquellos sujetos entre 60-64 años presentan 3.99 (IC95% 3.41-4.55), entre 70-74 años 8.61 (IC95% 7.48-9.99), y para los mayores de 80 años 13.4 (IC95% 11.2-15.9). Esta estimación considera el supuesto de una tasa de ataque constante por edad y ajustando por factores demográficos (Verity, 2020). Estimaciones realizadas en pacientes hospitalizados revelan elevadas tasas de letalidad (8-28%) porque representan pacientes con estadios más severos de la enfermedad.

◆ **DIAGNÓSTICO POR LABORATORIO
DE COVID-19**

● **Pruebas moleculares de diagnóstico**

La detección viral del RNA basado en pruebas de reacción de cadena de polimerasa (RT-PCR) en tiempo real, es considerada la única estrategia para confirmar un diagnóstico de SARS-CoV-2 en la práctica clínica. En poco tiempo se ha implementado una gran oferta de pruebas diagnósticas moleculares desarrolladas por las agencias de salud nacionales e internacionales, en colaboración con instituciones académicas y de la industria de pruebas diagnósticas. Actualmente las pruebas de confirmación disponibles utilizan plataformas conocidas como abiertas o cerradas (PAHO, 2020b; NAP, 2020); estas últimas procesan muestras sin necesidad de realizar por separado la extracción de ácidos nucleicos, lo cual puede hacer más rápido el procesamiento, incluyendo las pruebas de diagnóstico molecular rápidas que procesan una muestra en un periodo de entre 15 a 45 minutos (Cepheid, 2020; Abbott, 2020).

Para realizar la prueba diagnóstica de SARS-CoV-2, hubo un proceso de estandarización a nivel global, por lo que en el ámbito nacional se requiere de una certificación oficial y la disponibilidad de equipos y personal calificado, así como entrenamiento específico en bioseguridad para el procesamiento de los especímenes. Las muestras biológicas son obtenidas por hisopado nasofaríngeo y/u orofaríngeo, aunque

también se realizan en esputo y en muestras de tejido pulmonar (WHO, 2003).

En la pandemia por SARS-CoV-2, la realización de estas pruebas se ha justificado por tres consideraciones: a) para la confirmación de un diagnóstico clínico, b) con fines de vigilancia epidemiológica y c) como estrategia indiscriminada de tamizaje (un elevado costo). Los países han adoptado su propia política en función no sólo de la infraestructura disponible, sino en muchos casos, también basados en la evidencia científica. Con fines de vigilancia epidemiológica, para el caso de México, se implementó un sistema de vigilancia centinela, que consiste en tomar una muestra para confirmar todos los casos ingresados en hospitales públicos con diagnóstico de infección respiratoria aguda grave y en el 10% de los casos de infección respiratoria aguda leve que acuden a las unidades de salud monitoras de influenza. Las indicaciones internacionales de diagnóstico confirmatorio se resumen en: pacientes con factores de riesgo y con síntomas de insuficiencia respiratoria aguda; pacientes graves hospitalizados en seguimiento; personal de salud con síntomas; y, rastreo de contactos, aunque estos últimos deben aislarse aún sin una prueba confirmatoria. Una prueba positiva a SARS-CoV-2 no se asocia a gravedad de la enfermedad ya que existen personas con pruebas positivas que son asintomáticas. Existen reportes internacionales de individuos que inicialmente fueron negativos y, posteriormente, se hicieron positivos, de tal manera que ante sintomatología y asociación epidemiológica con un contacto positivo, una prueba negativa no excluye el diagnóstico (Xu, 2020).

● Detección de antígenos

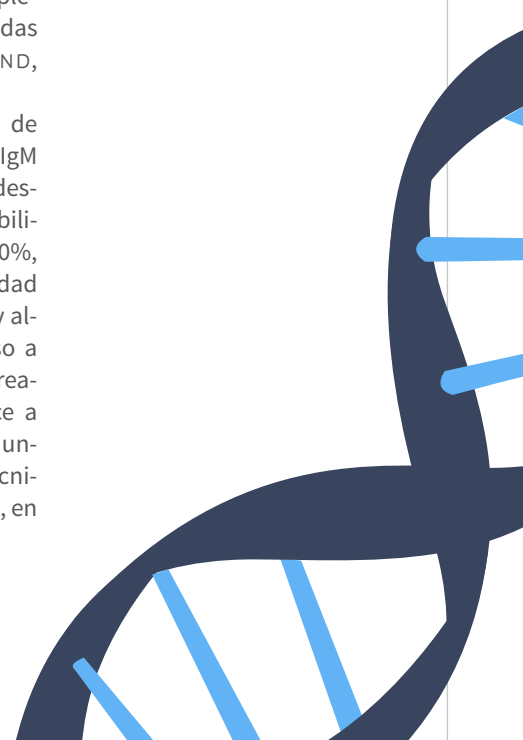
Como ya se ha enfatizado, la demostración del agente causal constituye el diagnóstico definitivo. Sin embargo, en los últimos años se han desarrollado técnicas de diagnóstico por medio de las cuales es posible la detección de antígenos producidos por los agentes causales. Son técnicas dirigidas a la detección de elementos estructurales, es decir, detectan directamente si el microorganismo o parte de él se encuentra en la muestra. Para el caso del SARS-CoV-2, se basan en la detección de proteínas virales a través de técnicas como ELISA, inmunofluorescencia, entre otras. Estas pruebas po-

drían detectar viremia en suero de pacientes en la fase aguda de la enfermedad. La evidencia científica sobre sensibilidad y especificidad para uso poblacional es aún limitada y las agencias reguladoras no las recomiendan para su utilización en esta pandemia, porque existe una elevada variabilidad en cuanto a indicadores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo; consecuentemente un resultado negativo no debe utilizarse como criterio para descartar un caso de COVID-19.

● Pruebas serológicas

La OMS no recomienda el uso de pruebas rápidas de anticuerpos para identificación de SARS-CoV-2, hasta que no se evalúe su efectividad en ensayos clínicos. Esto es, el coronavirus SARS-CoV-2 es un nuevo virus emergente y la respuesta de anticuerpos en pacientes infectados no es totalmente conocida, por lo tanto, el valor clínico de pruebas de anticuerpos no ha sido demostrado. La detección de anticuerpos en suero de pacientes infectados con SARS-CoV-2 puede ser evaluada mediante la cuantificación del incremento de IgM, lo cual ocurre casi al finalizar la primera semana de infección y en el caso de IgG el incremento es posterior. Estos anticuerpos pueden detectarse por diversas técnicas como ELISA, inmunocromatografía o neutralización. La mayoría de estas pruebas están en proceso de experimentación. La detección de anticuerpos, en particular IgG para estudios de seroprevalencia basados en la población, serán muy útiles para evaluar la eficacia de intervenciones públicas para prevenir la propagación de la enfermedad, o para implementar estrategias de disminución de medidas de contención o distanciamiento social (LAND, 2020; Mount Sinai, 2020).

Existen múltiples ofertas comerciales de pruebas de detección de anticuerpos IgG, IgM o IgA, ante la infección por SARS-CoV-2, con descripción por los productores de alta sensibilidad y especificidad analítica cercana al 100%, pero no hay evidencia científica de su utilidad clínica. Se aplican en sangre total o suero y algunas son cartuchos prefabricados de uso a nivel de consultorio o cama. El tiempo de realización puede ser tan corto como quince a treinta minutos. Existe una gran oferta mundial de estas pruebas, en particular las técnicas de inmunocromatografía y oro coloidal, en



cartuchos de detección de IgG/IgM. En general, este tipo de ensayos tiene una sensibilidad baja y la prueba con mejores resultados, se observa después de siete a diez días de iniciados los síntomas, por lo que una prueba negativa no descarta un caso de COVID-19 (Mizumoto, 2020; WHO, 2003). Podemos concluir entonces que los mejores métodos de detección para la enfermedad en su fase aguda son las pruebas moleculares, en comparación con pruebas serológicas para identificar la presencia de IgM, precisamente por la posibilidad de incrementar los resultados falsos positivos (Wang, 2020).

● Mitigación comunitaria

Es el conjunto de estrategias para reducir la velocidad, pero no detener la propagación de la epidemia. Estas estrategias son puestas en práctica cuando no existe disponibilidad de tratamiento terapéutico o vacunas profilácticas, y los servicios de salud están en riesgo de sobrecargarse. A este respecto, en forma ideal la implementación de acciones comunitarias debe realizarse sin coerción, con transparencia, con compromiso social y veracidad; pero también con oportunidad y liderazgo. Cada una de estas medidas puede ayudar a

retrasar la diseminación exponencial de un brote epidémico como el de SARS-CoV-2. La claridad y certidumbre son elementos críticos para preservar la confianza y disminuir la preocupación social (Ebrahim, 2020). Asimismo, existen diversos factores que incrementan la posibilidad de infectarse por SARS-CoV-2, entre ellos la densidad poblacional, el tamaño de las viviendas y el número de integrantes del hogar (por ejemplo, en Italia hogares multi-generacionales contribuyeron a una mayor diseminación del virus). El nivel de distanciamiento está en función de la inequidad social existente; por ejemplo, trabajar en casa en países como México, está focalizado para personas asalariadas de nivel socioeconómico medio y alto (Saadat, 2020). A continuación se mencionan algunas medidas que contribuyen a disminuir la exposición.

● Supresión de la transmisión

Es promovida en forma extrema con medidas drásticas de encierro en los hogares y prohibición de circulación en las calles. Se deben mantener las medidas, al menos de manera intermitente, mientras el virus circule por la población o hasta que haya una vacuna disponible.



Estrategias clave de mitigación comunitaria

- **Cancelación** de eventos privados y públicos.
- **El cierre de escuelas, servicios religiosos, eventos musicales, culturales y otros** son elementos clave, porque representan un espacio de densidad entre personas de entre 3-5m²/niños en las escuelas, comparados con 18m²/persona en las oficinas y entre 36-44 m²/persona –en forma ideal– en los hogares (Russell, 2016; Gatwood, 2012).
- **Uso de medidas directas de distanciamiento social** y prevención de contacto cercano entre las personas de la comunidad.
- **Restricciones de viaje**, incluyendo la reducción de vuelos, transporte público y restricciones de movimiento no esenciales.
- **Cuarentena voluntaria** en casa de miembros de contactos familiares.
- **Restricciones para asistencia a servicios funerarios** y minimizar la exposición a fluidos corporales.
- **Comunicación eficiente de las autoridades de salud** desde la perspectiva nacional e internacional, para revelar información verídica y evitar noticias falsas, rumores y pánico.

● Distanciamiento social

El distanciamiento social es una medida de distancia percibida entre grupos de población. Aunque es un constructo social, en una intervención poblacional impuesta como política pública derivada de una emergencia epidemiológica, debe considerarse como una norma que tiene que ser adoptada desde nuestra conciencia colectiva, ante la ausencia de intervenciones de prevención primaria (vacunas) o terapéutica (fármacos antivirales). Las medidas de distanciamiento social podrían ser necesarias hasta 18 meses, hasta que exista una intervención primaria como las vacunas preventivas.

● Cuarentena

Así como el distanciamiento social tiene como objetivo evitar la exposición, la cuarentena es impuesta no sólo para personas que han tenido una prueba positiva a un agente infeccioso y que son separadas de otras mientras que muestran señales de la enfermedad y contagio, sino también para aquellas que han estado expuestas al agente infeccioso, pero que no están enfermas.

● Lavado de manos

El lavado de manos es una de las prácticas de la salud pública más antiguas, pero también de las

más eficaces para prevenir infecciones y consecuentemente muertes asociadas (Hilary, 2010). Esto significa que, el lavado de manos es la intervención más efectiva para interrumpir la transmisión de microorganismos que causan infección tanto en el ámbito comunitario como en la provisión de servicios de salud (Jumaa, 2005). La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha establecido guías de aplicación para ser utilizadas en cualquier centro de atención médica (WHO, 2020b). El objetivo final es reducir, en el ámbito sanitario, tanto la propagación de la infección y de los microorganismos multirresistentes como el número de pacientes que contraen una infección respiratoria aguda prevenible y, por consiguiente, evitar pérdidas de recursos y salvar vidas. Las manos constituyen uno de los principales vectores de transmisión de infecciones producidas predominantemente por bacterias, pero hay también evidencia de la existencia, en el microbioma de las manos, de hongos, virus y parásitos. El microbioma de las manos está en una dinámica permanente y constituye un vector crítico para la transmisión de microorganismos entre las personas, mascotas, objetos inanimados y el ambiente (Edmonds-Wilson, 2015). A continuación, se refieren algunas recomendaciones para el lavado de manos (CDC, 2020c).



Cinco pasos para lavarse las manos de la forma correcta



MOJAR LAS MANOS

con agua corriente limpia (tibia o fría), cierre el grifo y enjabónese las manos.



FROTAR LAS MANOS

con el jabón hasta que haga espuma. Frótese la espuma por el dorso de las manos, entre los dedos y debajo de las uñas.



FRICCIÓN LAS MANOS

durante al menos 20 segundos.



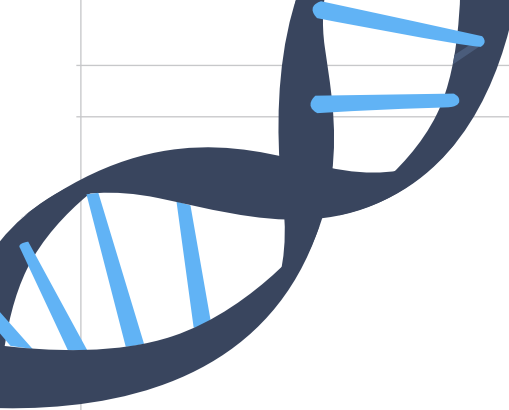
ENJUAGAR

bien las manos con agua corriente limpia.



SECAR LAS MANOS

con una toalla limpia o al aire.



● Uso de cubrebocas

Una revisión sistemática rápida de la literatura efectuada por investigadores del Instituto Nacional de Salud Pública de México, estableció que no existe evidencia científica concluyente para recomendar o desalentar el uso de cubrebocas a nivel poblacional, ante la emergencia epidemiológica por COVID-19 (Edmonds-Wilson, 2015). Considerando los potenciales efectos negativos, las recomendaciones gubernamentales deberían esperar a los resultados de los experimentos naturales en países que han recomendado la utilización poblacional del cubrebocas (Stern, 2020). Sin embargo, aunque la OMS no recomienda su uso a nivel poblacional, cada vez son más los actores políticos que no sólo recomiendan su uso, sino que lo hacen, en muchos contextos, obligatorio en diversas áreas geográficas. Ante este escenario, vale la pena considerar los errores comunes que han sido descritos al utilizar un cubrebocas y, por lo tanto, emitir las siguientes recomendaciones (Nancy, 2020):

- No usar el cubrebocas debajo de la nariz.
- No dejar la barbilla expuesta.
- No usar el cubrebocas flojo y con espacios en los costados.
- No usar el cubrebocas de modo que sólo cubra la punta de la nariz.
- No jalar el cubrebocas debajo de la barbilla para que descansa alrededor de tu cuello.
- Usar el cubrebocas de modo que llegue hasta arriba, cerca del puente de la nariz, y hasta abajo de la barbilla.
- Evitar tener una falsa sensación de seguridad.



Considerar las siguientes acciones en el uso de cubrebocas

- ▶ Hacer el mejor esfuerzo para ceñir los lazos para que se ajusten a la cara y no queden espacios.
- ▶ Lavarse las manos antes y después de usar un cubrebocas.
- ▶ Sujetar el cubrebocas de los lazos al momento de ponerlo y quitarlo.
- ▶ Evitar tocar la parte frontal del cubrebocas al momento de quitarlo.
- ▶ Para los habitantes de departamentos, colocarse el cubrebocas al encontrarse dentro del edificio. Los elevadores y las escaleras pueden ser áreas de alta contaminación.
- ▶ Lavar y secar el cubrebocas de tela diariamente y mantenerlo en un lugar limpio y seco.

● Desarrollo de vacunas profilácticas contra SARS-CoV-2

El control de la epidemia, así como de otras múltiples enfermedades infecciosas, sólo es factible a través del desarrollo de vacunas. Sin embargo, la implementación de nuevas estrategias de investigación para el desarrollo de vacunas profilácticas para prevenir COVID-19, deberá tener obligatoriamente un cambio de paradigma, de uno tradicional donde se implementan al menos cuatro fases de estudio –en donde transcurren al menos cinco años– hasta llegar al licenciamiento; a otro nuevo en el marco de una emergencia pandémica, que debe superponer las fases en muy cortos periodos de tiempo, tal como ha sido propuesto recientemente (Lurie, 2020) (ver figura 3). Lo anterior resulta factible gracias a que existe una nueva tecnología más eficaz para el desarrollo temprano de vacunas que utilizan la información genómica. Para la última semana de abril de 2020, existen descritos más de 115 proyectos de investigación de vacunas contra COVID-19 a nivel global. Sin embargo, sólo seis de ellas han llegado ya a la evaluación clínica en humanos mientras que más de 77 propuestas de vacunas candidatas se encuentran en evaluación preclínica (WHO, 2020c). Uno de los primeros desarrollos está basado en una plataforma genética llamada ARN mensajero, que promueve la expresión de una proteína viral para generar una respuesta inmune muy robusta (NIH, 2020).

Lo cierto es que en esta primera ola pandémica no habrá disponibilidad de vacunas contra SARS-CoV-2. En las perspectivas más optimistas, al menos deberán transcurrir entre 12 y 18 meses para que exista un prospecto

real de vacuna para esta infección emergente (Amanat, 2020). En el futuro inmediato, para que exista una mayor cobertura y un posible acceso universal a esta estrategia de prevención primaria, deberá de imponerse un nuevo paradigma, no sólo desde el punto de vista científico, sino de promoción de equidad social y política. Esto es, cuando exista disponible el prototipo de una vacuna contra COVID-19, se deben implementar mecanismos de estandarización y disseminación global de procesos de manufactura y sitios de producción múltiples; adicional a la búsqueda de autorización de emergencia antes del licenciamiento de dicha vacuna. Este posible consenso no tiene precedentes y debe implementarse al margen de los intereses comerciales. Mientras tanto, debemos fortalecer todas las acciones de salud pública, por lo que el confinamiento y la sana distancia se incorporarán como un nuevo estilo de vida, que seguramente con las modificaciones pertinentes, se quedará permanentemente con nosotros.

◆ CONCLUSIONES

La pandemia por COVID-19 nos ha revelado la necesidad de contar no sólo con políticas públicas y programas para fortalecer las habilidades de los ciudadanos y las comunidades para aumentar el control sobre su salud y su entorno; sino también para crear ambientes de apoyo comunitario en la promoción de estilos de vida saludables. Estamos ante la presencia de un nuevo paradigma en salud, donde la influencia de los ciudadanos en las decisiones que lo afectan colectivamente será determinante para la búsqueda activa de soluciones conjuntas.



PARA LA ÚLTIMA SEMANA DE ABRIL DE 2020, EXISTEN DESCRITOS MÁS DE 115 PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN DE VACUNAS CONTRA COVID-19 A NIVEL GLOBAL. SÓLO SEIS DE ELLOS HAN LLEGADO YA A LA EVALUACIÓN CLÍNICA EN HUMANOS.

► PARADIGMA TRADICIONAL: PROCESO LARGO DE VARIOS AÑOS

Conducido en
pequeños grupos
de sujetos
saludables



Incremento de la
producción en forma
proporcional y
validación del proceso



Producción
a gran escala

Crear



Crear condiciones de
plausibilidad biológica.
Incluye fase preclínica



DECISIÓN PARA PROBAR

Fase 1



Determinar posibles
efectos tóxicos,
absorción, distribución



EVALUACIÓN EN HUMANOS

Fase 2



Seguridad
y eficacia

Fase 3



Grupo de
población mayor,
Preaprobación

Fase 4



Efecto en general
Licenciamiento

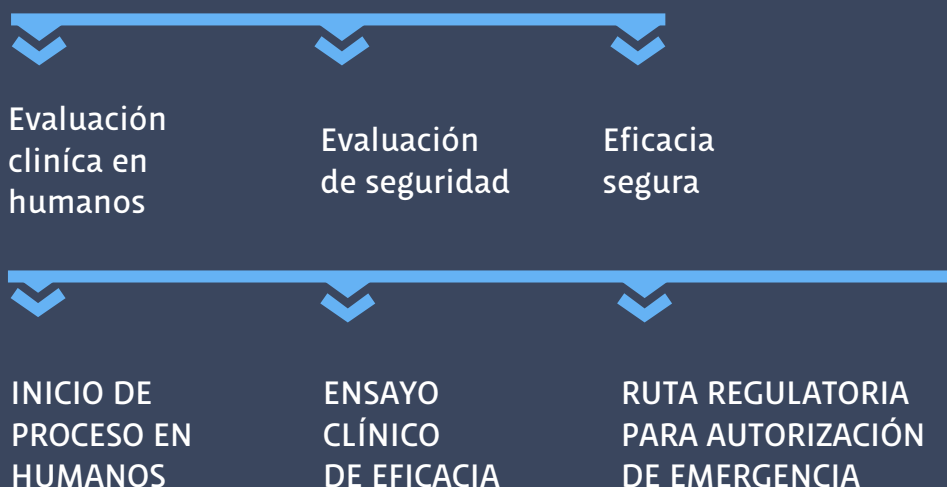
ENSAYOS DE EFICACIA, INMUNOGENECIDAD Y SEGURIDAD

► EL NUEVO PARADIGMA: SUPERPOSICIÓN DE FASES EN CORTOS PERIODOS DE TIEMPO

DECISIÓN PARA PROBAR EN HUMANOS



CREAR CONDICIONES DE PLAUSIBILIDAD BIOLÓGICA. INCLUYE FASE PRECLÍNICA



DESARROLLO DEL ENSAYO CLÍNICO, INICIO DEL PROCESO DE PRODUCCIÓN, CREACIÓN DE ESCALA COMERCIAL Y VALIDACIÓN DEL PROCESO

PRODUCCIÓN A GRAN ESCALA

ACCESO UNIVERSAL: ESTANDARIZACIÓN Y DIMENSIÓN GLOBAL DE PROCESOS DE MANUFACTURA Y SITIOS DE PRODUCCION. BÚSQUEDA DE AUTORIZACIÓN DE EMERGENCIA ANTES DEL LICENCIAMIENTO





Eduardo Lazcano-Ponce

AUTOR DE CORRESPONDENCIA

Egresado de la Facultad de Medicina de la BUAP, con especialidad en medicina familiar (IPN), maestría (UNAM) y doctorado en epidemiología (INSP). Fue investigador visitante en la International Agency for Research on Cancer en Lyon, Francia (1999-2000), y en el Centre for Mental Health Research de la Australian National University (2018-2019). Es secretario académico del Instituto Nacional de Salud Pública. Miembro del Sistema Nacional de Investigadores nivel III. Cuenta con 359 artículos en revistas arbitradas, que han derivado en alrededor de 14,039 citas bibliográficas. Asimismo, ha editado 22 libros y ha participado como editor invitado en quince números monográficos de la revista Salud Pública de México.



Celia Alpuche Aranda

Médico cirujano, pediatra por la Universidad Autónoma de Yucatán. Infectóloga pediatra, Hospital Infantil de México. Maestra y doctora en ciencias (Microbiología), por la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México. Realizó su posdoctorado, en la Unidad de Enfermedades Infecciosas, del Hospital General de Massachusetts y Biología Celular, en la Escuela de Medicina de Harvard. Actualmente es directora general adjunta del CISEI del Instituto Nacional de Salud Pública. La investigación de la Dra. Alpuche se ha enfocado en la patogénesis bacteriana, los mecanismos epidemiológicos y moleculares de la resistencia a los antimicrobianos y, más recientemente, la vigilancia de la influenza en el laboratorio, el dengue, entre otras enfermedades transmisibles. En 2019 obtuvo el Premio Nacional de Investigación Clínica «Doctor Miguel Otero» por su desempeño en esta línea.



REFERENCIAS

- Abbott (2020). Detect COVID-19 in as little as 5 minutes. Recuperado de <https://www.abbott.com/corpnnewsroom/product-and-innovation/detect-covid-19-in-as-little-as-5-minutes.html> -accessed April 2, 2020.
- Amanat, F. y Krammer, F. (2020). SARS-CoV-2 Vaccines: Status Report. *Immunity*, 52(4), 583-589.
- Baugher, H. y Sharfstein, J. A. (2020). Bold Response to the COVID-19 Pandemic: Medical Students, National Service, and Public Health. *JAMA*. doi: 10.1001/jama.2020.6166
- CDC (2019). Update and interim guidance on outbreak of coronavirus disease 2019 (COVID-19). Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC. Recuperado de <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00428.asp>
- CDC (2020a). Public Health Surveillance and Data. Recuperado de <https://www.cdc.gov/surveillance/index.html>
- CDC (2020b). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Recuperado de <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/covid-data/faq-surveillance.html>
- CDC (2020c). El lavado de las manos: las manos limpias salvan vidas. Recuperado de <https://www.cdc.gov/handwashing/esp/when-how-handwashing.html>
- Cepheid (2020). Xpert Xpress SARS-CoV-2 has received FDA Emergency Use Authorization. Recuperado de <https://www.cepheid.com/coronavirus>
- De Lusignan, S., Lopez-Bernal, J., Zambon, M., Akinyemi, O., Amirthalingam, G., Andrews, N., Borrow, R., Byford, R., Charlett, A., et al. (2020). Emergence of a Novel Coronavirus (COVID-19): Protocol for Extending Surveillance Used by the Royal College of General Practitioners Research and Surveillance Centre and Public Health England. *JMIR Public Health Surveill*, 6(2), e18606. doi: 10.2196/18606
- Ebrahim, S. H., Ahmed, Q. A., Gozzer, E., Schlagenhauf, P. y Mesh, Z. A. (2020). COVID-19 and community mitigation strategies in a pandemic. *BMJ*, 72, 368. doi: 10.1136/bmj.m1066
- Edmonds-Wilson, S. L., Nurinova, N. I., Zapka, C. A., Fierer, N. y Wilson, M. (2015). Review of human hand microbiome research. *J Dermatol Sci*, 80(1), 3-12. doi: 10.1016/j.jdermsci.2015.07.006
- Gatwood, J., Meltzer, M. I., Messonnier, M., Ortega-Sanchez, I. R., Balkrishnan, R. y Prosser, L. A. (2012). Seasonal influenza vaccination of healthy working-age adults: a review of economic evaluations. *Drugs*, 72, 35-48. doi:10.2165/11597310-000000000-00000 pmid:22191794
- González-Bautista, E., Zavala-Arciniega, L., Rivera-Rivera, L., Leyva-López, A., Natera-Rey, G. y Reynales-Shigematsu, L. M. (2019). Social factors associated with tobacco and alcohol consumption in Mexican adolescents from populations under 100 000 inhabitants. *Salud Pública Mex*, 61, 764-774. doi: 10.21149/10563
- Hilary, J., Nava-Blum, L. y Fee, E. (2010). Oliver Wendell Holmes (1809-1894) and Ignaz Philipp Semmelweis (1818-1865): Preventing the Transmission of Puerperal Fever. *Am J Public Health*, 100(6), 1008-9. doi: 10.2105/AJPH.2009.185363
- Hou, C., Chen, J., Zhou, Y., Hua, L., Yuan, J., He, S., Guo, Y., Jia, E. (2020). The effectiveness of the quarantine of Wuhan city against the Corona Virus Disease 2019 (COVID-19): well-mixed SEIR model analysis. *J Med Virol*. doi: 10.1002/jmv.25827
- Jumaa, P. A. (2005). Hand Hygiene: Simple and Complex. *Int J Infect Dis* 2005, 9(1), 3-14. doi: 10.1016/j.ijid.2004.05.005
- Klein, S. L. y Gearhart, P. J. (2020). Commentary for the Special Issue on 'Aging and Sex in Immunity'. *Cell Immunol*, 348, 104037. doi: 10.1016/j.cellimm.2019.104037
- LAND (2020). Vorläufiges Ergebnis und Schlussfolgerungen der COVID-19 Case-ClusterStudy (Gemeinde Gangelt). Recuperado de https://www.land.nrw/sites/default/files/asset/document/zwischenenergebnis_covid19_case_study_gangelt_0.pdf
- Lauer, S. A., Grantz, K. H., Bi, Q., Jones, F. K., Zheng, Q., Meredith, H. R., Azman, A. S., Reich, N. G. y Lessler, J. (2020). The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med*. doi: 10.7326/M20-0504
- Lipsitch, M., Hayden, F. G., Cowling, B. J. y Leung, G. M. (2009). How to maintain surveillance for novel influenza A H1N1 when there are too many cases to count. *Lancet*, 374(9696), 1209-11. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61377-5
- Lu, R., Zhao, X., Li, J., et al. (2020). Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*, 395(10224), 565-574. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8
- Lurie, N., Saville, M., Hatchett, R. y Halton, J. (2020). Developing Covid-19 Vaccines at Pandemic Speed. *N Engl J Med*. 10.1056/NEJMp2005630

- McKernon, E. (1925). October. Fake News and the Public. *Harper's magazine*. Recuperado de <https://harpers.org/archive/1925/10/fake-news-and-the-public/>
- Mizumoto, K. y Chowell, G. (2020). Estimating risk for death from 2019 novel coronavirus disease, China. *Emerg Infect Dis*. <https://doi.org/10.3201/eid2606.200233>
- Mount Sinai (2020). Mount Sinai Developing an "End-to-End" Diagnostics Solution for COVID-19 That Incorporates Diagnosis, Treatment Selection, and Monitoring of Disease Course. Recuperado de <https://www.mountsinai.org/about/newsroom/2020/mount-sinai-developing-an-end-to-end-diagnostics-solution-for-covid-19-that-incorporates-diagnosis-treatment-selection-and-monitoring-of-disease-course-pr>. Accessed April 12, 2020.
- Nancy, H., Leung, L., Daniel, K. Chu, W., Eunice, Y., Shiu, C., et al. (2020). Respiratory virus shedding in exhaled breath and efficacy of face masks. *Nat Med*. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0843-2>
- NAP (2020). Rapid Expert Consultation on SARS-CoV-2 Laboratory Testing for the COVID-19 Pandemic. Recuperado de <https://www.nap.edu/catalog/25775/rapid-expert-consultation-on-sars-cov-2-laboratory-testing-for-the-covid-19-pandemic-april-8-2020>
- NIH (2020). NIH clinical trial of investigational vaccine for COVID-19 begins. Recuperado de <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-clinical-trial-investigational-vaccine-covid-19-begins>
- PAHO (2020a). Glosario de Indicadores Básicos de la OPS. Recuperado de www.paho.org/hq/dmdocuments/2015/glosario-spa-2014.pdf
- PAHO (2020b). Directrices de laboratorio para la detección y el diagnóstico de la infección con el virus COVID-19. Recuperado de <https://www.paho.org/es/documentos/directrices-laboratorio-para-deteccion-diagnostico-infeccion-con-virus-covid-19>
- Rothan, H. A. y Byrareddy, S.N. (2020). The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of Autoimmunity*, 109, 102433. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102433
- Russell, E. S., Zheteyeva, Y., Gao, H., et al. (2016). Reactive school closure during increased influenza-like illness (ILI) activity in western Kentucky, 2013: a field evaluation of effect on ILI incidence and economic and social consequences for families. *Open Forum Infect Dis*, 3, 113. doi:10.1093/ofid/ofw113 pmid:27800520
- Saadat, S., Rawtani, D. y Hussain, C. M. (2020). Environmental perspective of COVID-19. *Sci Total Environ*. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.138870. [Epub ahead of print]
- Sanche, S., Lin, Y. T., Xu, C., Romero-Severson, E., Hengartner, N. y Ke, R. (2020). High contagiousness and rapid spread of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *Emerg Infect Dis*. Recuperado de <https://doi.org/10.3201/eid2607.200282>
- Shamah-Levy, T., Campos-Nonato, I., Cuevas-Nasu, L., Hernández-Barrera, L., Morales-Ruán, M. C., Rivera-Dommarco, J., Barquera, S. (2019). Overweight and obesity in Mexican vulnerable population. Results of Ensanut 100k. *Salud Pública Mex.*, 61(6), 852-865. doi: 10.21149/10585
- Shu, Y. y McCauley, J. (2017). GISAID: Global initiative on sharing all influenza data - from vision to reality. *Euro Surveill*, 22(13), 1-3. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.13.30494
- Simonnet, A., Chetboun, M., Poissy, J., Raverdy, V., Noulette, J., Duhamel, A., Labreuche, J., ... F. y Jourdain, M. (2020). Lille Intensive Care COVID-19 and Obesity study group. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity (Silver Spring)*. doi: 10.1002/oby.22831
- Sørensen, K., Van den Broucke, S., Brand, H., et al. (2012). Health literacy and public health: A systematic review and integration of definitions and models. *BMC Public Health*, 12(80), 1-13. doi: 10.1186/1471-2458-12-80
- Stern, D., López-Olmedo, N., Pérez-Ferrer, C., González-Morales, R., Canto-Osorio, F y Barrientos-Gutiérrez, T. (2020). Rapid review of the use of community-wide surgical masks and acute respiratory infections. *Salud Pública Mex*. doi:10.21149/11379
- Verity, R., Okell, L. C., Dorigatti, I., Winskill, P., Whittaker, C., Imai, N., Cuomo-Dannenburg, G., Thompson, H., Walker, P. G. T., Fu, H. et al. (2020). Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis*, (20), 30243-7. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30243-7
- Villalobos, A., Rojas-Martínez, R., Aguilar-Salinas, C. A., Romero-Martínez, M., Mendoza-Alvarado, L. R., Flores-Luna, M. L., Escamilla, A. y Ávila-Burgos, L. (2019). Medical care and self-care actions in people living with diabetes, according to socioeconomic level. *Salud Pública*, 61(6), 876-887. doi: 10.21149/10546
- Wang, Q., Du, Q., Guo, B., Mu, D., Lu, X., Ma, Q., Guo, Y., ... Guo, X. (2020). A method to prevent SARS-CoV-2 IgM false positives in gold immunochromatography and enzyme-linked immunosorbent assays. *J Clin Microbiol*. doi: 10.1128/JCM.00375-20
- WHO (2003). Update 49—SARS case fatality ratio, incubation period. Recuperado de https://www.who.int/csr/sars/archive/2003_05_07a/en/
- WHO (2020a). Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). Recuperado de [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-\(mers-cov\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-(mers-cov))
- WHO (2020b). Guía de aplicación de la estrategia multimodal de la OMS para la mejora de la higiene de las manos. Recuperado de https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/102536/WHO_IER_PSP_2009.02_spa.pdf?sequence=1
- WHO (2020c). DRAFT landscape of COVID-19 candidate vaccines. Recuperado de https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/Novel-Coronavirus_Landscape_nCoV-4april2020.pdf?ua=1
- Wu, Z y McGoogan, J. M. (2020). 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*. doi: 10.1001/jama.2020.2648
- Xu, H., L. Yan, C. Qiu, B. Jiao, Y. Chen, X. Tan, Z Chen, et al. 2020. Analysis and prediction of false negative results for SARS-CoV-2 detection with pharyngeal swab specimen in COVID-19 patients: A retrospective study. MedRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.26.20043042>. Accessed April 4, 2020.
- Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z., Xiang J., ... Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3. Epub 2020 Mar 11.



► COVID-19 and immunonutrition,
what the evidence teaches us

COVID-19 e inmunonutrición, lo que la evidencia nos enseña

91

Por:  Aracely Angulo-Molina · Erika Silva-Campa · Mónica A. Acosta-Elías

◆ RESUMEN

Una dieta correcta y balanceada impacta directamente en nuestro sistema inmunológico y es esencial para la prevención y respuesta hacia cualquier tipo de infección, incluyendo las infecciones virales. Si consideramos la problemática actual con la pandemia de la COVID-19, para la cual aún no existe vacuna ni medicamentos, tanto preventivos como terapéuticos efectivos, el mantener un sistema inmunológico saludable es indispensable y en este sentido la nutrición juega un papel primordial. En este trabajo, describiremos algunos conceptos generales sobre nutrición y el sistema inmune, su papel en la respuesta al virus SARS-CoV-2, agente causal de la pandemia COVID-19, y algunas estrategias e intervenciones nutricionales que, basados en evidencia científica, pueden mejorar la respuesta inmunológica, tanto en individuos que se han expuesto por primera vez al virus, como en aquellos pacientes con cuadros ligeros hasta graves de COVID-19.

◆ PALABRAS CLAVES

COVID-19 · SARS-CoV-2 · Nutrición · Sistema inmune

◆ ABSTRACT

A correct and balanced diet directly impacts our immune system and is essential for the prevention and response to any type of infection, including viral infections. If we consider the current problem with the COVID-19 pandemic for which there is still no vaccine or effective preventive or therapeutic drugs, maintaining a healthy immune system is essential. In this sense nutrition plays an important role. In this work, we will describe some general concepts about nutrition and the immune system, its role in the response to the SARS-CoV-2 virus, the agent of the COVID-19 pandemic, and some nutritional strategies and interventions that, based on scientific evidence, they can improve the immune response, both in individuals who have been exposed to the virus for the first time, and even in those patients showing severe symptoms of COVID-19.

◆ KEY WORDS

COVID-19 · SARS-CoV-2 · Nutrition · Immune System



INTRODUCCIÓN

La inmunonutrición es una ciencia emergente en el abordaje de infecciones virales, y en este sentido, se refiere al conjunto de estrategias dietéticas con el objetivo de modular la respuesta inmunológica para optimizar su funcionamiento ante la infección viral. La atención nutricional es clave en épocas del COVID-19, ya que no sólo puede incidir en la respuesta inmune, sino también en disminuir el riesgo de complicaciones y muerte en aquellos pacientes con enfermedades crónicas como diabetes y obesidad. En estos pacientes se han observado los casos más graves y el mayor número de muertes asociado a un estado proinflamatorio crónico de bajo grado que se exacerba durante la infección (Butler y Barrientos, 2020; Jayawardena *et al.*, 2020). No contamos con vacunas ni con medicamentos 100% eficaces o que garanticen la ausencia de reacciones adversas. No se ha tenido el tiempo suficiente para realizar estudios clínicos completos al respecto, teniendo que ajustarlos a periodos cortos que generan información rápida, pero que hay que utilizar con precaución. De ahí que debemos considerar otras estrategias a nuestro alcance, una de ellas es mantener un estado de nutrición adecuado, que garantice al mismo tiempo una respuesta inmunológica efectiva, equilibrada y controlada. En años recientes se han reportado estudios donde valoran la relación entre la respuesta inmune y la nutrición. Un individuo desnutrido es más propenso a infecciones recurrentes y a una respuesta inmunológica deteriorada o alterada que pone en riesgo la vida del paciente. Existen modelos de experimentación tanto en animales como en humanos y todos convergen en un punto: es esencial cumplir con las características de la dieta correcta, que garantice un suficiente aporte de antioxidantes y otros nutrientes que impactan directamente en la respuesta inmune y sus componentes.



**LA INMUNONUTRICIÓN
ES UNA CIENCIA
EMERGENTE EN
EL ABORDAJE DE
INFECCIONES VIRALES,
Y EN ESTE SENTIDO, SE
REFIERE AL CONJUNTO
DE ESTRATEGIAS
DIETÉTICAS CON
EL OBJETIVO
DE MODULAR.**

En marzo de 2020, la Sociedad Internacional de Inmunonutrición –con sede en España– realizó una declaración pública aconsejando que las poblaciones vulnerables y de mayor riesgo como los adultos mayores debían incrementar la ingesta de ciertos nutrientes a través de la suplementación. A partir de esa fecha se ha dado una oleada sobre el uso indiscriminado de suplementos de todo tipo, para los cuales no existe evidencia científica suficiente.

**EN MARZO DE
2020**

**LA SOCIEDAD
INTERNACIONAL DE
INMUNONUTRICIÓN**



**CON SEDE
EN ESPAÑA**

**REALIZÓ UNA DECLARACIÓN
PÚBLICA ACONSEJANDO A:**

1 POBLACIONES VULNERABLES

2 ADULTOS MAYORES

**DEBÍAN INCREMENTAR
LA INGESTA DE CIERTOS
NUTRIENTES A TRAVÉS DE
LA SUPLEMENTACIÓN.**

**A PARTIR DE ESA FECHA
SE HA DADO UNA
OLEADA SOBRE EL USO
INDISCRIMINADO DE
SUPLEMENTOS DE TODO
TIPO, PARA LOS CUALES
NO EXISTE EVIDENCIA
CIENTÍFICA SUFICIENTE.**

A continuación, describiremos cómo a través de la nutrición se puede modular o mejorar la respuesta inmunológica cuando ocurre una infección viral como la de SARS-CoV-2.

● SARS-CoV-2

El Coronavirus tipo 2 del Síndrome Respiratorio Agudo y Severo (SARS-CoV-2, por sus siglas en inglés) es un virus zoonótico emergente (Zhu et al., 2020) responsable de la enfermedad denominada COVID-19. Los pacientes infectados cursan desde cuadros respiratorios leves, incluso asintomáticos, hasta cuadros graves de neumonía que pueden llevar a la muerte. Hay alteración del olfato y gusto (anosmia y disgeusia), algunos presentan diarrea, vómitos y pérdida de peso. Se desconoce el mecanismo, pero coloca en riesgo de desnutrición, y con ello puede alterar la respuesta inmune (Caccialanza et al., 2020). El primer brote de casos de neumonía atípica ocurrió en la provincia de Wuhan, China, en diciembre de 2019 y para enero de 2020 el virus ya había sido aislado y secuenciado genéticamente, e identificado como el agente causal de la infección COVID-19 (Walls et al., 2020). Este virus pertenece al género β -coronavirus, y es de forma esférica. Tienen un diámetro aproximado de 125 nm, rodeado por una envoltura lipídica de la cual emergen las proyecciones denominadas espículas que le confieren su forma característica de corona (figura 1). Los coronavirus presentan un genoma de RNA con polaridad positiva (no segmentado) rodeado por una nucleocápside con simetría helicoidal. La partícula está formada por cinco proteínas estructurales: espícula (S), proteína de la membrana (M), de la envoltura (E), nucleocápside (N) y la hemaglutinina-esterasa (HE), esta última también es responsable de la forma de corona, pero la proyección es más corta (Fehr y Perlman, 2015).

● Datos epidemiológicos

En diciembre de 2019 se reportó en Wuhan, China, un brote de neumonía atípica grave presentando alteraciones relacionadas al tracto digestivo, disgeusia y anosmia. El agente causal se nombró SARS-CoV-2, perteneciente a la familia coronavirus (Velavan y Meyer, 2020). El nuevo coronavirus mostró una alta capacidad de disseminación (Giordiano et al., 2020), estimándose su número de replicación básico de 2 a 3.5 aproximadamente (Zhao et al., 2020; Read et

al., 2020). SARS-CoV-2 provoca la enfermedad del síndrome respiratorio agudo, mejor conocida como COVID-19. Dada su rápida expansión a nivel mundial, el 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS), declaró una pandemia global de COVID-19 (WHO, 2020). Al 16 de mayo del 2020 se reportaron a nivel mundial 4,425,485 casos, considerándose al menos 213 países. La mayoría se encuentra en las regiones de América y Europa con un 43.14% (1,909,483 casos) y 41.76% (1,848,445 casos) respectivamente. Entre los países con un mayor número de casos se encuentra: Estados Unidos, Rusia, Brasil, Reino Unido y España; del total de personas infectadas más de 1.9 millones de casos se han recuperado (WHO, 2020).

La enfermedad COVID-19 ha producido un total de 302,059 muertes (países más afectados: Estados Unidos, Reino Unido, Italia, Francia y España) y cuenta con una tasa de mortalidad a nivel mundial de 6.82%. Con relación a la tasa de mortalidad, se ha observado que existe una diferencia significativa, por lo que para fines prácticos mencionaremos a los países más afectados en orden descendiente: Estados Unidos (6.06%), Reino Unido (14.36%), Italia (14.11%), Francia (19.67%) y España (11.92%). Al ser relevante para nuestro análisis incluiremos los datos epidemiológicos de México de COVID-19. Para finales de mayo, México contaba con 84,627 casos confirmados y 9,515 defunciones y tasa de mortalidad del 11.24%. En contraste se encuentra Rusia con una tasa de mortalidad muy por debajo de la media mundial con tan solo 0.93%. Dadas las diferencias significativas tan notorias entre estos países, es



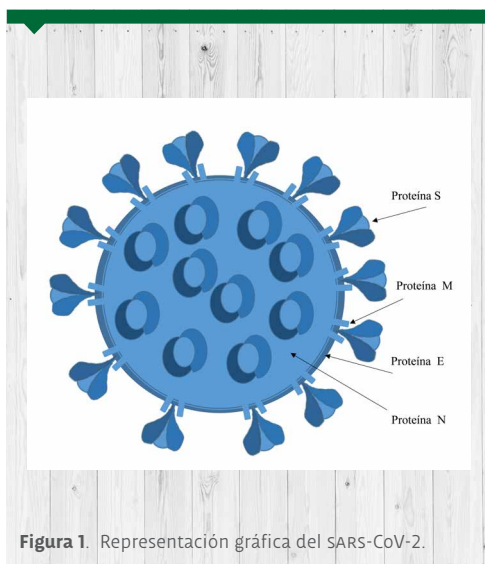


Figura 1. Representación gráfica del SARS-CoV-2.

importante realizar una serie de estudios científicos que ayuden a establecer los factores determinantes que incrementan o disminuyen los factores de riesgo, y lo que conlleva su variación en la tasa de mortalidad (WHO, 2020).

● Inmunidad e inflamación

La OMS definió la inmunología como «una disciplina que trata del estudio, diagnóstico y tratamiento de pacientes con enfermedades causadas por alteraciones de los mecanismos inmunológicos y de las situaciones en las que las manipulaciones inmunológicas forman una parte importante del tratamiento y/o de la prevención».

Dentro de la inmunología, se deriva la inmunología clínica, que evalúa si los mecanismos inmunitarios actúan adecuadamente o no, tanto por razones adquiridas como de origen genético, así como otras causas que alteran a las propias células del sistema inmunológico. Adicionalmente, evalúa cómo algunas enfermedades o manifestaciones clínicas pueden relacionarse a la producción o función anómala tanto de anticuerpos específicos como de linfocitos B o T sensibilizados, entre otros factores asociados. La inmunonutrición es una ciencia emergente en el abordaje de infecciones virales, y se refiere al conjunto de estrategias dietéticas con la finalidad de modular la respuesta inmunológica, resolver la inflamación y optimizando el funcionamiento de la misma, en este caso la infección viral.

Hablamos de inmunidad cuando hacemos referencia a la resistencia que presenta un organismo ante un agente infeccioso o, de manera más general, a cualquier ente o cuerpo extraño que pretenda invadir. Para ello, los humanos contamos con un sistema inmunológico que ha desarrollado una serie de estrategias y mecanismos para enfrentar a tales agentes. Este sistema tiene como componente principal al sistema linfático, constituido por órganos linfoides primarios (médula ósea y timo) donde ocurre la maduración; órganos linfoides secundarios (ganglios, bazo, tejido linfoide asociado a mucosas) y se habla de órganos linfoides terciarios constituidos por el epitelio intestinal, linfocitos intraepiteliales, así como los queratinocitos de la piel. De manera general la inmunidad puede dividirse en: a) innata y b) adquirida (figura 2). La inmunidad innata es aquella respuesta que no requiere una exposición previa al patógeno, es rápida y puede considerarse inespecífica, pero no por ello es menos útil. Como parte de la inmunidad innata contamos con barreras físicas y químicas, así como una respuesta inflamatoria y una serie de proteínas denominadas «sistema del complemento». Por su parte, la inmunidad adquirida, como su nombre lo sugiere, requiere de una exposición previa al patógeno y es altamente específica. Una característica de este tipo de inmunidad es que tiene memoria, ya que es capaz de recordar si se ha estado expuesto a un patógeno, lo que permite que, ante cada exposición, el sistema aprenda, mejore y agilice su acción en contra de dicho patógeno. La inmunidad adquirida o específica a su vez se subdivide en inmunidad celular (los mecanismos efectores involucran células que atacan directamente) e inmunidad humoral mediada por anticuerpos producidos por linfocitos B. Los anticuerpos pueden ser de cinco clases IgA, IgG, IgM, IgD, IgE y su función es bloquear la infección. Ante la primera exposición al microbio o agente patógeno se producen anticuerpos de la clase IgM, pero en las exposiciones posteriores o secundarias se producen anticuerpos de la clase IgG, los cuales son más específicos. Esta es la base de las pruebas rápidas para diagnosticar la infección.

En el caso de la inmunidad innata, el mecanismo de inflamación se utiliza como una barrera física para evitar la propagación del daño o del agente infeccioso y es una de las primeras

**DADA SU RÁPIDA
EXPANSIÓN
MUNDIAL, EL 11 DE
MARZO DE 2020
LA ORGANIZACIÓN
MUNDIAL DE LA SALUD
(OMS) DECLARÓ UNA
PANDEMIA GLOBAL DE
COVID-19 (WHO, 2020).**



Figura 2. Diagrama de los tipos de inmunidad.

respuestas del sistema inmunológico. Esta barrera da tiempo para que el organismo repare el tejido dañado y elimine al patógeno. Además, al delimitar el sitio de daño, previene otras infecciones oportunistas y ayuda para neutralizar al proceso infeccioso. La inflamación puede ser aguda, cuando dura periodos cortos de tiempo (menor a 48 horas), o puede clasificarse crónica cuando permanece por tiempos prolongados. Durante el proceso inflamatorio puede observarse enrojecimiento del área, hinchazón, calor, dolor y pérdida de la función. Esto se debe a un aumento en el flujo sanguíneo, aumento en la permeabilidad vascular y un infiltrado leucocitario. Los agentes etiológicos de la inflamación incluyen microorganismos patógenos, pero también agentes químicos, agentes físicos, y reacciones inmunológicas alteradas. La inflamación es un proceso que debe resolverse rápido, sin embargo, cuando esto no ocurre se altera el equilibrio homeostático y aparece la enfermedad con la sintomatología clínica asociada. Para que ocurra la inflamación se requiere de una serie de mediadores (citocinas) de diferente origen celular, como interleucinas (IL), la histamina, factor activador de plaquetas, factores quimiotácticos, proteínas del complemento, prostaglandinas, bradiquinina, leucotrienos, entre otros. En años recientes se ha observado que la dieta occidental caracterizada por alto contenido de lípidos de origen animal puede promover la liberación de algunos de los mediadores de la inflamación, llevando a un estado inflamatorio sistémico crónico de bajo grado, que con el tiempo lleva a la pérdida de la homeostasis o que, ante una infección como el SARS-CoV-2, ocurra un descontrol inmunológico sistémico cuyas manifestaciones clínicas son incompatibles con la vida. El estado inflamatorio sistémico crónico de bajo grado es común observarlo en la diabetes, obesidad, cáncer e hi-

pertensión. De ahí que haya surgido la hipótesis de que los pacientes con COVID-19 y con comorbilidades crónicas tendrán un pronóstico menos favorable y mayor riesgo de muerte.

En marzo de 2020, la Sociedad Internacional de Inmunonutrición (SII, 2020) emitió en España una declaración, proponiendo la ingesta de ciertos nutrientes a través de la suplementación en aquellos sujetos vulnerables que cursan por enfermedades crónicas y de mayor riesgo para COVID-19. Esta declaración se enfocó en los adultos mayores. La sociedad sugirió consumir diferentes micronutrientes, en particular zinc a dosis de 30 mg-220 mg/día, así como 200 mg-2 g/día de vitamina C, 134 mg-800 mg/día vitamina E, y una ingesta de 10 µg-100 µg/día de vitamina D. La recomendación se basó en el hecho de que gran parte de la población vulnerable no cumple con las características de la dieta correcta y que repercute directamente en la calidad de la respuesta inmunológica. A partir de esta declaración surgieron compañías y negocios promoviendo el consumo de suplementos, no sólo de los mencionados por la SII. Pero al igual que para cualquier suplemento, debemos ser precavidos en su uso y dosis, ya que como su leyenda lo dice «el consumo de este producto es responsabilidad de quien lo recomienda y de quien lo consume». La suplementación puede funcionar según la enfermedad y la aplicación.

● Dieta correcta

El término «dieta», hace alusión al total de alimentos que consume un individuo a lo largo del día. Es muy común y erróneamente usar ese término para referirse sólo a un plan alimenticio con restricción calórica para bajar de peso. Dieta correcta conlleva seis características que deben cumplirse: completa, variada, adecuada, suficiente, equilibrada e inocua (figura 3). Estas

seis características garantizan la homeostasis, o ausencia de enfermedad. Cuando una de estas características no se cumple, pueden presentarse alteraciones asociadas a la carencia o ausencia de ciertos macronutrientes (carbohidratos, proteínas y lípidos) o micronutrientes (vitaminas, minerales o elementos traza, etcétera). Entre menos características de la dieta correcta se cumplan existe más riesgo de enfermedad, y uno de los sistemas más afectados es precisamente el sistema inmunológico (Jayawardena *et al.*, 2020; Muscogiuri *et al.*, 2020).

Desnutrición: cuando la absorción, asimilación y utilización de nutrientes (macro o micro) puede verse afectada por diferentes procesos, se genera un estado patológico denominado genéricamente como desnutrición. Este padecimiento puede iniciar como un ente único, o puede derivarse de otras patologías, manifestándose la mayoría de las veces con una franca pérdida de peso. Sin embargo, la desnutrición en sus diferentes grados afecta no sólo el peso y la composición corporal, también afecta otros sistemas, incluyendo al sistema inmunológico, que dependiendo del grado y avance puede llevar incluso a la muerte (Gómez, 2003).

En América Latina la desnutrición contribuye hasta en un 60% de las muertes relacionadas a infección. Esto se debe a una serie de anomalías en el sistema inmune, incluyendo la disminución en la cantidad de

células T o B (linfopenia), incapacidad para producir anticuerpos específicos de buena calidad o en cantidad suficiente, así como alteraciones en los órganos linfoides, observándose incluso atrofia de los mismos y, por ende, una respuesta inmunológica alterada o deficiente (Gómez, 2003; Butler y Barrientos, 2020; Caccialanza *et al.*, 2020). De tal forma que, la respuesta ante un agente infeccioso como el SARS-CoV-2 depende de múltiples factores donde la nutrición juega un papel fundamental (figura 4).

● Respuesta inmune a SARS-CoV-2

Existen evidencias contradictorias respecto al establecimiento de una respuesta inmune adecuada. Los pacientes con COVID-19 desarrollan linfopenia y neutrofilia, generando un valor muy alto del índice neutrófilos/linfocitos, el cual no sólo es un marcador inflamatorio de un gran valor pronóstico en enfermedades crónicas, también ha sido correlacionadas con la severidad y la mortalidad de COVID-19, sobre todo si se acompaña de trombocitopenia, un índice de inflamación sistémica alto (>500), aumento de la proteína C reactiva y de lactato dehidrogenasa. Se han detectado también altos niveles de interleucina (IL), sobre todo IL-6, y otras citocinas proinflamatorias (IL-2, IL-7, IL10, G-CSF, IP-10, MCP-1, MIP-1A y TNF α) en casos severos de la enfermedad, a lo que se le ha denominado tormenta de citocinas (figura 5) o síndrome de liberación de citocinas (Rokni *et al.*, 2020). Si el



Figura 3. Las seis características de la dieta correcta (imagen cortesía de Said Hatem y Jorge Acosta).

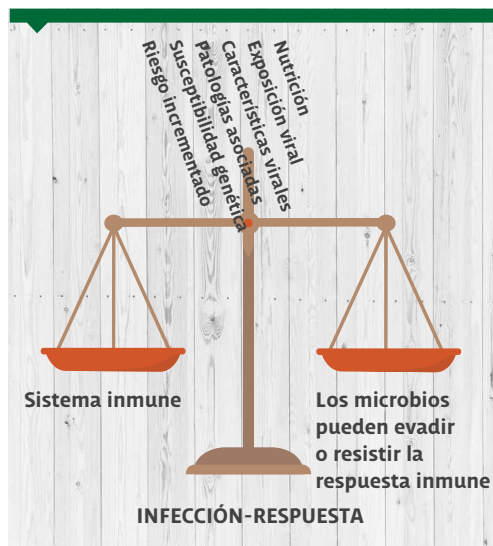


Figura 4. La respuesta a la infección dependerá de factores que afecten al sistema inmune, aunado a las características intrínsecas del patógeno y del individuo.

paciente, previo a la infección, cursa con un estado de nutrición deteriorado, el sistema inmunológico también lo estará. Si a esto le sumamos un estado proinflamatorio de bajo grado y crónico asociado a enfermedades como la diabetes u obesidad, o una dieta típica occidental lipotóxica, el panorama se complicará aún más.

Cómo se puede ver en la figura 5, ante la presencia viral, el sistema inmune activa el proceso inflamatorio, que en casos normales llevaría a limitar el daño y al control de la infección. Sin embargo, en COVID-19 hay un desequilibrio en el control del índice inflamatorio celular cuyo mecanismo regula la inflamación, observándose en la zona infectada linfopenia y neutrofilia, así como la llegada masiva de macrófagos y otras células inmunológicas. Ocurre una liberación exacerbada de citocinas proinflamatorias como consecuencia del reclutamiento masivo celular al tejido pulmonar. La tormenta de citocinas es la responsable de la sintomatología pulmonar que incluye debilidad, cansancio y la neumonía típica de los pacientes graves (Rokni *et al.*, 2020).

Los coronavirus codifican en su genoma algunas proteínas no estructurales (nsp), como la nsp1, nsp3 y nsp16, que tienen la capacidad de bloquear la respuesta natural celular, es decir, inhiben la respuesta inmune innata y con ello la producción de interferones tipo I (IFN-I) y los genes de respuesta a interferón que bloquean

la replicación viral (Fehr y Perlman, 2015; Li *et al.*, 2020). Esto significa que las células infectadas no podrán alertar a sus vecinas del proceso infeccioso y serán infectadas, con ello, mayor cantidad de virus en el paciente y las posibles complicaciones de la diseminación del virus a otros tejidos del cuerpo.

La respuesta inmune humoral observada en los pacientes con COVID-19, está dirigida principalmente hacia las proteínas N y S virales, los pacientes se convierten a los cuatro días, con un pico máximo de IgM a los nueve días y un cambio de isotipo a IgG en la segunda semana (Rokni *et al.*, 2020). Sin embargo, la proteína S es el principal blanco de acción de los anticuerpos e incluso del diseño de vacunas. Debido a su función en el reconocimiento y entrada del virus a la célula huésped, a través del reconocimiento de receptor ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2) presente en las células epiteliales de las vías respiratorias (Li *et al.*, 2003). Asimismo, el sitio de reconocimiento de los anticuerpos generados por los pacientes infectados deberá encontrarse en el dominio de unión al receptor (RBD), para evitar el inicio del ciclo de replicación viral.

El periodo de incubación del SARS-CoV-2 en el 80% de los casos es entre el tercer y séptimo día, y afortunadamente predominan los casos menos severos o asintomáticos (Rokni *et al.*, 2020). La producción de anticuerpos contra la proteína S es fuerte en pacientes convalecientes, es decir, aquellos que manifestaron signos y síntomas severos de la infección. Sin embargo, se ha detectado que dichos anticuerpos no necesariamente reconocen al sitio de unión al receptor en SARS-CoV-2, es decir, no todos tienen la capacidad de neutralizar al virus (Amanat *et al.*, 2020). Recientemente, investigadores de la Universidad Autónoma de Barcelona, reportaron que ~40% de los pacientes infectados con el SARS-CoV-2, con sintomatología leve o asintomático, tenían un nivel muy bajo de anticuerpos neutralizantes, y la mitad de éstos no presentaban ninguna actividad efectora. Quedando susceptibles ante una segunda infección. Tampoco se ha encontrado protección cruzada entre los anticuerpos generados para SARS-CoV-1 y 2 (Ou *et al.*, 2020). Estos hallazgos podrían estar relacionados a una respuesta inadecuada de linfocitos T cooperadores y linfopenia.



**EN AMÉRICA LATINA
LA DESNUTRICIÓN
CONTRIBUYE HASTA
EN UN 60% DE
LAS MUERTES
RELACIONADAS A
INFECCIÓN.**

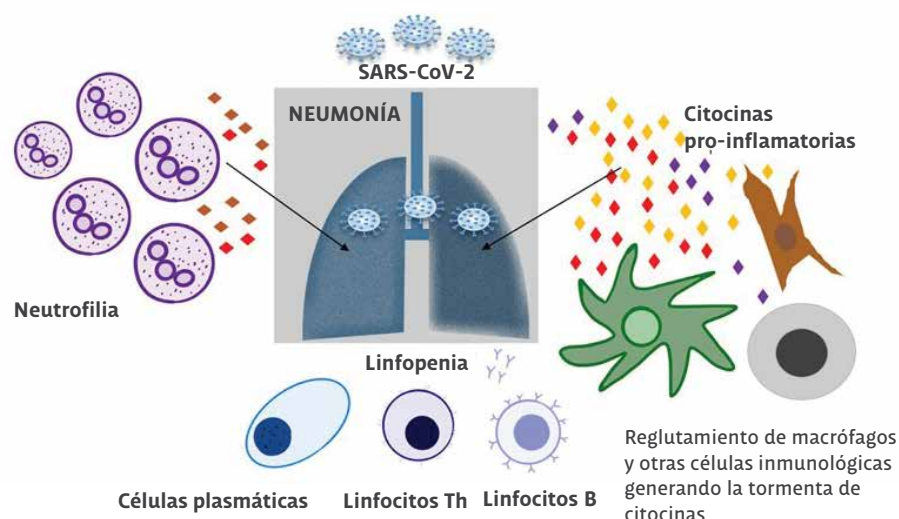


Figura 5. Representación esquemática de la infección por SARS-CoV-2 y la patogénesis inmunológica responsable de la neumonía.

● Intervenciones y reporte de casos

COVID-19 puede afectar a cualquier tipo de persona, sin embargo, los casos más graves se presentan principalmente en adultos mayores y en personas con comorbilidades como la diabetes y la hipertensión. Los latinos, africanos y los afroamericanos presentan una de las tasas más altas en Estados Unidos (Butler y Barrientos, 2020). A nivel mundial se observa que la gravedad de COVID-19 se asocia estrechamente a las comorbilidades antes mencionadas y el consumo de una dieta occidental incorrecta. Esta dieta se caracteriza por un elevado consumo de grasa saturada, principalmente de origen animal, azúcares refinados y dulces, así como bajos niveles de fibra, aceites y antioxidantes. Existen varios estudios que muestran cómo el consumo excesivo de ácidos grasos saturados lleva a un estado lipotóxico capaz de activar mediadores proinflamatorios y otros agentes efectores de la inmunidad innata (macrófagos, neutrófilos y células dendríticas principalmente) que sólo actúan cuando un agente extraño nos invade. Sin embargo, en este caso no se trata de un microbio, sino de los mismos componentes de la dieta que activan señales de inflamación. Otros estudios muestran que incluso estos ácidos grasos saturados son capaces de promover la infiltración de macrófagos al tejido pulmonar y a los alveolos (figura 5). Por lo que cualquier patógeno que afecte al tejido pulmonar tendría un efecto exacerbado, cuando existe un daño previo inducido por la dieta. ¿Qué es lo que observamos en COVID-19 en individuos con comorbilidades y una dieta alta en ácidos grasos saturados o lipotóxica?, precisamente se observa un incremento en la

respuesta inflamatoria en el tejido pulmonar y alveolar con consecuencias muy graves e incluso la muerte.

Uno de los primeros estudios en modelos animales sobre el riesgo de infección viral y dieta demostró que aquellos ratones infectados con el virus de la influenza, la sintomatología y gravedad exacerbaba cuando se les alimentaba con la dieta típica occidental alta en ácidos grasos saturados. Además, se observó inflamación crónica de bajo grado en el endotelio pulmonar y una alteración severa en la respuesta inmune al virus, acompañada por una disminución en la proliferación de linfocitos B y T llevando a linfopenia, con importantes implicaciones en la salud de los animales. En el contexto de COVID-19, los adultos mayores, o latinos y afroamericanos con una susceptibilidad inherente a enfermedades crónicas que cursan con inflamación de bajo grado y que consumen habitualmente la dieta típica occidental presentarían un riesgo amplificado en las complicaciones de la infección viral (Butler y Barrientos, 2020).

Pero no todo es negativo, se ha comprobado también que, al modificar la dieta con alimentos más saludables, y cumpliendo las características de la dieta correcta, conlleva a una mejoría rápida muy notable en la disminución del cuadro inflamatorio de bajo grado y en consecuencia en la sintomatología potencial de una infección viral. De tal forma que podemos prevenir en cierta manera las complicaciones de la infección COVID-19.

Otros autores también mencionan alteraciones inmunológicas en individuos con deficiencia en el consumo de vitaminas A, D, com-

A NIVEL MUNDIAL SE OBSERVA QUE LA GRAVEDAD DE COVID-19 SE ASOCIA ESTRECHAMENTE A LAS COMORBILIDADES ANTES MENCIONADAS Y EL CONSUMO DE UNA DIETA OCCIDENTAL INCORRECTA.

plejo B, vitaminas C y E, así como en selenio, zinc y hierro. En general la suplementación muestra resultados positivos en pacientes con deficiencia previa o desnutrición, ante infecciones virales de las vías respiratorias. Pero en el caso de la vitamina E debemos ser cuidadosos, ya que una dosis de 200UI/día aumenta el riesgo de neumonía en fumadores de mediana edad. Otros trabajos han demostrado que la suplementación de zinc y selenio tiene efectos variables, ya que pueden disminuir las infecciones de las vías respiratorias superiores, pero no de las vías respiratorias inferiores. Una estrategia de suplementación que si ha funcionado es aplicarla de forma inmediata al recibir la vacuna del virus de la influenza, generando una mayor producción de anticuerpos protectores (Jayawardena *et al.*, 2020). También hay reportes sobre la importancia de los ácidos grasos omega-3 (ω -3) para mantener en buenas condiciones el repertorio inmunológico. Las resolvinas son mediadores lipídicos endógenos que se producen a partir de ácidos grasos ω -3 que no sólo contrarrestan las respuestas inflamatorias alteradas, también estimulan mecanismos para resolver la inflamación y regresar el tejido a sus condiciones normales, mediante la regulación del tráfico de leucocitos, así como la estimulación de fagocitosis. Las uvas, el vino y las moras son ricos en un polifenol llamado resveratrol, importante por sus propiedades en la respuesta inmune, además de una disminución del estrés oxidativo y con un marcado efecto antiinflamatorio, asociado a la reducción de mediadores proinflamatorios. Los jugos concentrados de uva al 1% son los que mejor efecto han demostrado en la reducción del factor de necrosis tumoral del tipo alfa (TNF α).

De tal forma, que la suplementación con algunos de estos componentes para cubrir estas deficiencias pudiera tener un efecto potencial (Taghdir *et al.*, 2020). En general, un cambio de la dieta occidental a la dieta mediterránea es favorable. Esta dieta consta de aceite de oliva, nueces, vegetales, frutas, granos, cereales integrales productos lácteos bajos en grasa y carnes blancas como pescado y pollo. La evidencia se enfoca a los efectos antiinflamatorios de la dieta mediterránea modificando los niveles de IL-6, la proteína C reactiva (PCR) y algunas moléculas de adhesión celular, esta última siempre asociado a la presencia de aceite de oliva (Muscogiuri *et al.*, 2020).

Caccialanza *et al.* (2020) reportaron que, en pacientes hospitalizados, además de la edad,

hay otros factores que nos orientan sobre el pronóstico y la falla respiratoria como la proteína C reactiva, y la albúmina/prealbúmina en sangre. Los reportes indican que niveles bajos de prealbúmina predicen la progresión de la falla respiratoria y la necesidad de ventilación mecánica. Esto fortalece la hipótesis de que el estado nutricional del paciente con COVID-19 que llega a las salas de urgencia debe evaluarse sistemáticamente y atenderse tan rápido como sea posible para evitar el deterioro y la alteración de la respuesta inmunológica asociada a la desnutrición (Caccialanza *et al.*, 2020).

El grupo de Caccialanza sugirió que, durante esta pandemia, se utilizara la suplementación de proteína de leche comúnmente conocida como *whey protein* a una dosis de 20g/día, en una o dos tomas preferentemente durante las comidas y en volúmenes de 125 a 200 ml/día. Además, se recomendó una infusión diaria de multivitamínicos y elementos traza cumpliendo el RDA y por último vitamina D como colecalciferol de 50000 UI/semana si el valor en sangre es menor a 20 ng/mL. El *whey protein* tiene un efecto inmunomodulador y antiviral que se ha reportado previamente en pacientes infectados por HIV, los cuales mostraron una notable mejoría después de un tratamiento de tres meses.

Para virus respiratorios, se ha visto que aquellos pacientes con bajos niveles de vitamina D son más susceptibles. La vitamina D es capaz de promover la síntesis de defensinas que disminuyen la replicación viral, aunado a la disminución en la producción de citocinas proinflamatorias responsables de la patogénesis pulmonar y neumonía. Otra propiedad de la vitamina D es promover la producción de citocinas antiinflamatorias. Para la vitamina D, se ha reportado una mejoría en la activación inmunológica, se reducen los marcadores de inflamación y se incrementa la respuesta a los patógenos. Es por ello que ante COVID-19 la vitamina D es muy prometedora (Grant *et al.*, 2020; Jayawardena *et al.*, 2020). En cuanto a la suplementación con los multivitamínicos y elementos traza, la consideración es con respecto a su capacidad antioxidante sobre todo cuando existe un déficit, ya que esto se asocia a una sintomatología más fuerte. En el caso de la suplementación hay que mantenerse dentro de las recomendaciones RDA, para evitar la sobredosis y los malestares que conlleva. Si los pacientes no toleran la suplementación por vía oral, o presentan condiciones que no les permite inge-



LA VITAMINA D ES CAPAZ DE PROMOVER LA SÍNTESIS DE DEFENSINAS QUE DISMINUYEN LA REPLICACIÓN VIRAL, AUNADO A LA DISMINUCIÓN EN LA PRODUCCIÓN DE CITOCINAS PRO-INFLAMATORIAS RESPONSABLES DE LA PATOGÉNESIS PULMONAR Y NEUMONÍA.



rir alimentos, es importante decidir de manera integral si se utilizará nutrición enteral o parenteral. Además, hay pacientes con COVID-19 con síntomas gastrointestinales como distensión o diarrea. Por ello, se debe valorar la distensión gástrica y el compromiso respiratorio, así como el riesgo potencial de complicaciones de las vías aéreas.

En términos generales y en la medida de nuestras posibilidades debemos elegir alimentos de bajo índice glucémico completos ricos en vitamina A, C, B6, B12, Zinc, Selenio y hierro, incluyendo cítricos, vegetales verde-oscuro, nueces y productos lácteos en lugar de suplementos. La vitamina D la podemos obtener de pescado, hígado y huevo, así como leche fortificada. Para zinc lo ideal es carnes rojas, frijoles y lentejas. El estrés de la cuarentena nos lleva a problemas de sueño que favorece la inmunosupresión, por lo que se recomienda cenar avena, plátano y almendras, y productos lácteos que promueven la síntesis de serotonina y melatonina para un buen dormir (Jayawardena *et al.*, 2020; Muscogiuri *et al.*, 2020). Cuando la persona tiene valores por debajo del valor medio para estos nutrientes, hay que suplementar, considerando las opciones más benéficas, las reacciones adversas potenciales y la estrategia inmunonutricional que nos interesa promover.

● Perspectivas

Actualmente, están en proceso estudios registrados en ClinicalTrials.gov (base de datos que concentra los estudios clínicos conducidos alrededor del mundo) relacionados a estrategias nutricionales y su efecto ante SARS-CoV-2 y COVID-19. Uno de ellos está evaluando el efecto de la miel natural contra los síntomas de garganta y tos que se presentan en COVID-19, ya que se ha comprobado su eficacia comparándola con el Aciclovir en lesiones del herpes simple tipo 1 y varicela zóster. La dosis que se está eva-

luando es de 1g/kg/día dividido en dos a tres dosis por catorce días, vía oral. La cantidad es muy elevada, habría que tener cuidado en pacientes con alteración de la glucosa. Otro estudio evaluará dosis altas de ácido ascórbico (8g/día en dos a tres tomas) y el gluconato de zinc (50mg/día) en la disminuyen y duración de los síntomas de COVID-19 en pacientes de reciente diagnóstico y a la vez si es posible con esta suplementación prevenir la progresión de las manifestaciones severas.

◆ CONCLUSIONES

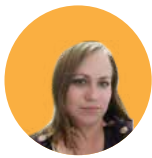
La pandemia de COVID-19 sigue propagándose. Cuándo tendremos la vacuna y los medicamentos apropiados: aún se desconoce; por lo que debemos buscar estrategias alternativas que nos ayuden a mantener nuestro sistema inmunológico en condiciones óptimas para responder de la mejor manera a esta infección viral. Como latinos, tenemos factores de riesgo asociados a enfermedades crónicas que cursan con un cuadro inflamatorio crónico de bajo grado que incrementa el riesgo de las complicaciones de la infección por SARS-CoV-2. La buena noticia es que bajo la asesoría de especialistas de la nutrición podemos aplicar la inmunonutrición, no sólo para mejorar la respuesta inmune, sino también cumplir con las seis características de la dieta correcta: variada, adecuada, equilibrada, inocua, suficiente y completa, y garantizar la homeostasis o ausencia de enfermedad. Si no es posible cumplir con ello, es sólo entonces cuando debemos utilizar la suplementación. Finalmente, esto son sólo algunos ejemplos de cómo algunas estrategias nutricionales y de suplementación pueden funcionar como inmunomoduladores ante infecciones virales y que potencialmente pueden funcionar para COVID-19. Aún se requiere mucha más investigación al respecto. Los estudios aún están en proceso y se requiere tiempo para obtener resultados concluyentes.



Dra. Aracely Angulo Molina

AUTOR DE CORRESPONDENCIA

Profesora de tiempo completo de la Universidad de Sonora, Dpto. QB-DIFUS; Professor at the University of Applied Sciences & Arts Switzerland FHNW. Su investigación se enfoca a la nutrición y biofísica aplicada a infecciones víricas, cáncer y deporte. Es miembro del grupo de Biofísica Médica y CAC Micro y Nanotecnología Biomédica. Funge como enlace de investigación y colaboración institucional entre Suiza-México y como coordinadora de vinculación DCEN. **aracely.angulo@unison.mx**



Dra. Erika Silva Campa

Profesora de tiempo completo de la Universidad de Sonora, DIFUS. Es líder del cuerpo académico de micro y nanotecnología biomédica de la Universidad de Sonora. Es experta en la respuesta inmune a virus. Sus líneas de investigación son inmunidad a virus, efectos de la radiación y biofísica médica. Pertenecer al Sistema Nacional de Investigadores (SNI). **erika.silva@unison.mx**

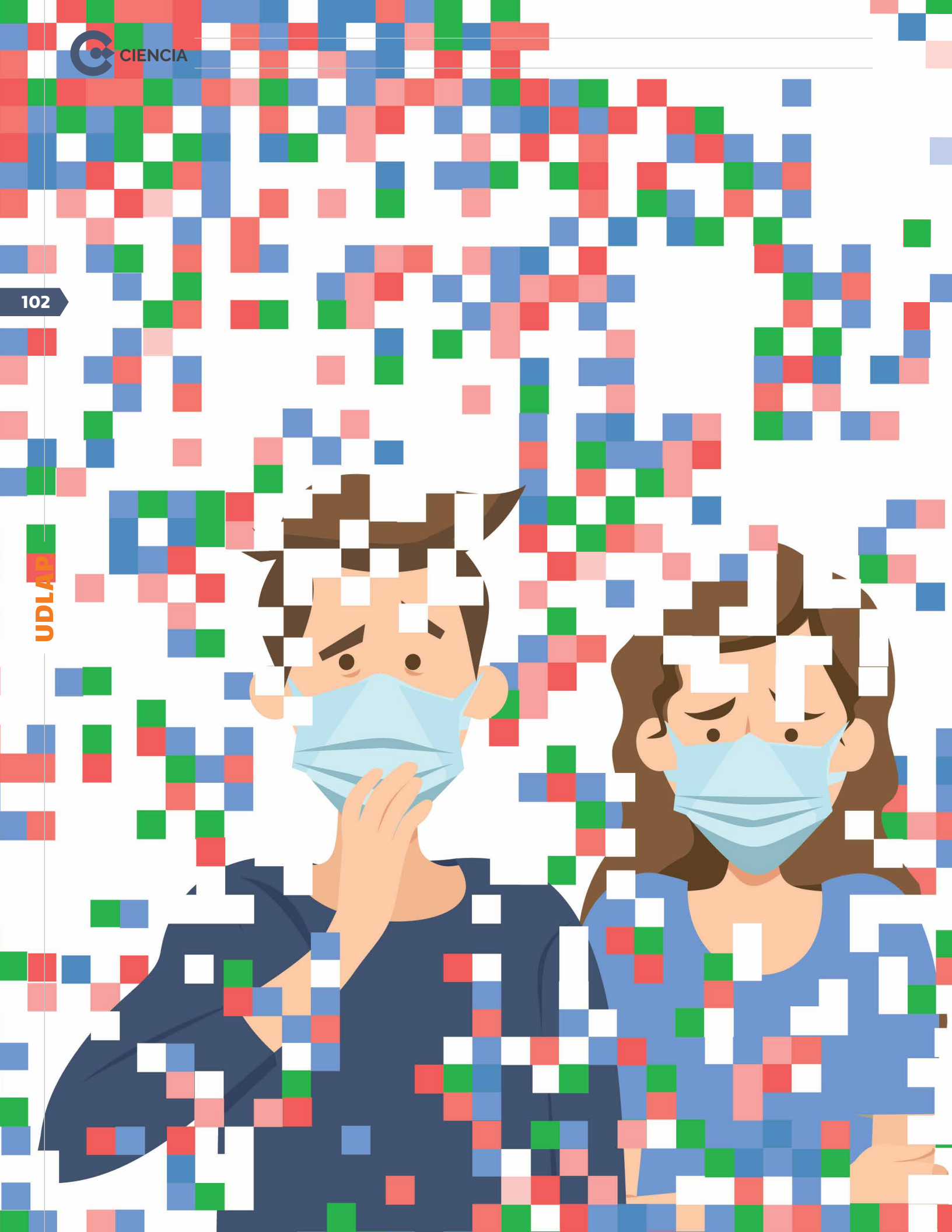


Dra. Mónica A. Acosta Elias

Profesora investigadora de tiempo completo de la Universidad de Sonora, DIFUS. Es miembro del Grupo de Biofísica Médica. Sus líneas de trabajo incluyen la caracterización bioquímica y a nanoescala aplicada a salud y enfermedad. Pertenecer al Sistema Nacional de Investigadores (SNI). **monica.acosta@unison.mx**

REFERENCIAS

- Amanat, F., Stadlbauer, D., Strohmeier, S., Nguyen, T., Chromikova, V., et al. (2020). A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans. *Nature Medicine*. Doi.10.1038/s41591-020-0913-5.
- Butler M., y Barrientos R. (2020). *Brain, behavior and immunity*. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.040>
- Caccialanza, R. Laviano, L., Lobascio, F., Montagna, E., Bruno, R., et al. (2020). Nutrition. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.110835>
- Fehr, A. R. y Perlman, S. (2015). Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods in Molecular Biology*, 1282, 1-23. Recuperado de https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2438-7_1
- Giordano, G., Blanchini, F., Franco-Bruno, R., Colaneri, P., Filippo, A., Matteo, A. y Colaneri, M. (2020). Modelling the COVID-19 epidemic and implementation of population-wide interventions in Italy. *Nature Medicine*. Recuperado de <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0883-7>
- Gomez, F. (2003). Desnutrición. *Salud Pública de México*, 45(45), 576-582.
- Jayawardena, R., Sooriyaarachchi, P., Chourdakis, M., Jeewandara, C. y Ranasinghe, P. (2020). Enhancing immunity in viral infections, with special emphasis on COVID-19: A review. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 14. 367e382. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.015>
- Li, G., Fan, Y., Lai, Y., Han, T., Li, Z., Zhou, P., Pan, P., ... Wu, J. (2020). Coronavirus infections and immune responses. *Journal of Medical Virology*, 92(4), 424-432. Recuperado de <https://doi.org/10.1002/jmv.25685>
- Li, W., Moore, M. J., Vasilieva, N., Sui, J., Wong, S. K., Berne, M. A., Somasundaran, M., ... Farzan, M. (2003). Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*, 426(6965), 450-454.
- Muscogiuri, G., Barrea, L., Savastano, S. y Colao, A. M. (2020). Nutritional recommendations for COVID-19 quarantine. *European Journal of Clinical Nutrition*. Recuperado de <https://doi.org/10.1038/s41430-020-0635-2>
- Ou, X., Liu, Y., Lei, X., Li, P., Mi, D., Ren, L., ... Qian, Z. (2020). Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nature Communications*, 11(1), 1620. Recuperado de <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15562-9>
- Read, J., Bridgen J., Cummings, D., Ho, A. y Jewell, C. P. (2020). Novel coronavirus 2019-nCoV: early estimation of epidemiological parameters and epidemic predictions. *Preprint at medRxiv*. Recuperado de <https://doi.org/10.1101/2020.01.23.20018549>
- Rokni, M., Ghasemi, V. y Tavakoli, Z. (2020). Immune responses and pathogenesis of SARS-CoV-2 during an outbreak in Iran: Comparison with SARS and MERS. *Reviews in Medical Virology*, 30(3), e2107.
- SII. (2020). Declaración de la Sociedad Internacional de Inmunonutrición con motivo de la pandemia del COVID-19. Recuperado de <https://www.ictan.csic.es/3273/declaracion-de-la-sociedad-internacional-de-inmunonutricion-con-motivo-de-la-pandemia-del-covid-19/>
- Taghdiri, M., Sepandi, M., Abbaszadeh, S. y Parastouei, K. 2020. A review on some Nutrition-Based Interventions in Covid-19. *Journal of Military Medicine*, 22(2), 169-176. Recuperado de <https://doi.org/10.30491/JMM.22.2.169>
- Velavan, T. P. y Meyer, C. (2020). The COVID-19 epidemic. *Trop. Med. Int. Health*, 25(3), 278-280. Recuperado de <https://doi.org/10.1111/tmi.13383>
- Walls, A. C., Park, Y. J., Tortorici, M. A., Wall, A., McGuire, A. T. y Veesler, D. (2020). Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*, 181(2), 281-292.e6. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058>
- WHO (2020). *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Situation Report 117*. Recuperado de <https://reliefweb.int/report/world/coronavirus-disease-2019-covid-19-situation-report-117-16-may-2020>
- Zhao, S. Lin, Q., Ran, J., Musa S. S., Yang, G., et al. (2020). Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: a data-driven analysis in the early phase of the outbreak. *Int. J. Inf. Dis.* 92, 214-217. DOI. 10.1016/j.ijid.2020.01.050
- Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., Zhao, X., ... Tan, W. y China Novel Coronavirus Investigating and Research Team (2020). A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China. (2019). *The New Eng. J. Med.* 382(8), 727-733. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>



► Socioeconomic and situational conditions associated with stress at the start of the COVID-19 pandemic

Condiciones psicosociales
y situacionales asociadas al

ESTRÉS, PANDEMIA

al inicio de la

POR COVID-19

103

Por:  Carlos C. Contreras-Ibáñez* • Rubén Flores González • Vicenta Reynoso-Alcántara •
Fernanda Pérez-Gay Juárez • Claudio Castro López • Liz Martínez

RESUMEN

La pandemia por COVID-19 tiene efectos en diversos planos, incluyendo el psicosocial. El estrés debe entenderse en la relación entre el individuo y su medio, y puede repercutir en la salud y las relaciones sociales incluso cuando ha desaparecido el estresor. Es importante exponer los impactos observados y esperados del estrés, la importancia de evaluarlo sistemáticamente a nivel poblacional, y detonar la reflexión colectiva sobre otros efectos, quizá a largo plazo. Después de definir ciertos conceptos y diferenciarlos de otros asociados, este trabajo busca presentar la situación con respecto al nivel de estrés percibido y la interacción con algunas variables psicosociales en población mexicana en el contexto de la pandemia global por la enfermedad COVID-19. Además de indicar el proceso metodológico seguido, y las garantías científicas que puede ofrecer, se muestra gráficamente las variaciones que se encontraron por género, escolaridad, ocupación, estado de confinamiento y afectaciones percibidas en la vida personal.

PALABRAS CLAVE

Estrés percibido • Evaluación psicosocial • Encuesta internacional COVIDiStress • México • COVID-19

ABSTRACT

The COVID-19 pandemic has effects on many levels, including the psychosocial dimension. Stress must be understood within the relationship between the individual and his environment, considering its potential impact on health and social relationships even when the stressor has disappeared. It is important to disseminate the observed and expected impacts of stress, while highlighting the relevance of evaluating it systematically at the population level. After defining certain concepts of stress and clarifying the main theoretical and experimental approaches to this phenomenon, this work aims to present the situation regarding perceived stress level and its interaction with some psychosocial variables in the Mexican population in the context of the global pandemic due to the COVID-19 disease. After outlining the methodology, its strengths and limitations, we report and graphically show the variations found by gender, education level, occupation, state of confinement, and perceived effects on personal life. Overall, we hope to trigger collective reflection on these other, perhaps longer-term consequences of the current sanitary crisis in the Mexican population.

KEYWORDS

Perceived stress • psychosocial evaluation • COVIDiStress Survey • Mexico • COVID-19

INTRODUCCIÓN

La pandemia de la COVID-19 es uno de los retos más importantes para la sociedad globalizada. A diferencia de catástrofes pasadas, un rasgo distintivo de ésta es que afecta potencialmente a todos los seres humanos porque no tenemos inmunidad frente al nuevo virus que la provoca, el SARS-CoV-2 (World Health Organization [OMS], 2020). La mayoría de la población mundial ya hizo o está haciendo frente a la pandemia, y en algunos países se encuentran en espera del embate. La pandemia trae consigo una disrupción masiva de la vida personal, familiar, laboral y comunitaria; y se esperan efectos negativos a mediano y largo plazo en ámbitos como el cuidado de la salud, la economía y lo social y cultural (Haleem *et al.*, en prensa); con lo que se genera preocupación e incertidumbre por el bienestar propio y de otros cercanos, aunado a la preocupación del contagio. Esta situación permite prever que el estrés se eleve significativamente, y que se agudicen los efectos nocivos, e inclusive crónicos, en poblaciones como México, con déficits en la atención a la salud mental previos a la pandemia (Instituto de Estudios Superiores en Medicina [IESM] y OMS, 2011; Instituto Nacional de Estadística y Geografía [INEGI], 2018).

Así, se espera que aumente la ocurrencia de enfermedades mentales detonadas por el estrés o que se hagan más severas las ya existentes (Mucci *et al.*, 2020). En este sentido es necesario contar con información sobre la incidencia del estrés, en particular en la población mexicana.

El presente trabajo tiene como objetivo describir la situación con respecto al nivel de estrés percibido y la interacción con algunas variables psicosociales en población mexicana durante el periodo del 30 de marzo al 27 de abril de 2020 en el contexto de la pandemia global por la enfermedad COVID-19.

Como preámbulo a la descripción de los resultados del proyecto COVIDISTRESS (Lieberoth *et al.*, 2020), obtenidos en la población mexicana, se presentarán algunos conceptos fundamentales sobre estrés.

● El estrés y sus consecuencias: Tradiciones para comprenderlo

En la década de los veinte del siglo pasado el estudio del estrés se centró en los factores que

alteraban fisiológicamente al organismo, una perspectiva que acentuaba su impacto individual (Marks, *et al.*, 2008). Antes de esa época, el estrés no tenía las connotaciones psicológicas o humanas actuales; era un término de ciencia de los materiales (Viner, 1999). Es a partir del trabajo del fisiólogo Walter B. Cannon (1923) sobre las emociones y el trauma estudiado en soldados heridos, que el término estrés cobra su sentido de rompimiento de un estado de homeostasis, o equilibrio interno indispensable para la vida. Algunos autores conceptualizan al estrés como aquellos eventos o estímulos que rompen el estado de homeostasis y exigen que el individuo se adapte a una situación que puede ser difícil. Tal es el caso de Holmes y Rahe (1967) quienes desarrollaron una escala para evaluar la magnitud de estrés que ha experimentado una persona en un periodo, indagando la presencia de eventos de vida estresantes (Escala de Reajuste Social o SRRS por sus siglas del inglés, *Social Readjustment Rating Scale*; Holmes y Rahe, 1967).

Si bien desde otras tradiciones no se define al estrés como el conjunto de eventos que causan tensión, cabe señalar que en general en el estudio del estrés se acepta que los estímulos que evocan una respuesta, que requiere modificaciones de parte del organismo, son un factor fundamental del proceso. Estos estímulos son denominados estresores y según Everly y Lating (2019) hay dos formas primarias, los estresores psicosociales y los estresores biogénicos. Los estresores psicosociales son eventos que se convierten en estresores gracias a la interpretación cognitiva que una persona realiza de un evento. En este sentido, por ejemplo, el confinamiento que se vive como consecuencia de la COVID-19 podría ser interpretado como un evento altamente estresante por una persona acostumbrada a salir de casa y tener contacto con muchas personas fuera de su grupo cercano; mientras que esta misma condición podría interpretarse como poco estresante o inclusive neutra, por una persona acostumbrada a estar sola o rodeada sólo de su grupo cercano (familia) y que no esté acostumbrada a salir de casa frecuentemente. Por otro lado, los estresores biogénicos causan en automático una activación fisiológica, sin que se requiera una valoración cognitiva. Algunos ejemplos de este tipo de estresores son sustancias que se encuentran

en el café, té, entre otras, así como exponerse a temperaturas extremas o la actividad física extenuante (Everly y Lating, 2019).

Otra forma de definir el estrés parte del trabajo de Hans Selye, quien definió estrés como un síndrome general de adaptación que es la suma de cambios no específicos en un organismo que son causados por la función o el daño (Everly y Lating, 2019). El trabajo de Selye refleja una visión del estrés a través de sus procesos. Específicamente, la respuesta al estrés tendría tres fases: una de alerta, de carácter inmediato, principalmente fisiológico y conductual, que puede asociarse a estímulos tanto negativos como positivos; una etapa posterior de adaptación/resistencia que puede transcurrir por mucho tiempo y que contiene ya factores tanto orgánicos como de interacción y mutua modulación con el ambiente; y la última fase, de agotamiento y colapso. El modelo de Selye (1956; 1976) incluye por un lado el eustrés (un estrés que activa, moviliza y orienta las conductas adaptativas), y por el otro el distrés (el estrés que resulta en hábitos, pensamientos y reacciones mal adaptativas), esto depende del tiempo que dure la exposición al estresor y del éxito de los comportamientos para lidiar con él.

Cuando la severidad de los estresores excede los recursos de la persona para afrontarlos, se producen como consecuencia trastornos fisiológicos (cardiopatías, hipertensión, trastornos gástricos, respiratorios, etcétera.) y alteraciones psicológicas (trastornos del sueño, la alimentación, desinterés en actividades, miedo, ansiedad, enojo, agotamiento, baja productividad, dificultad para concentrarse, entre otros). Desde esta perspectiva el estrés se evalúa observando sus efectos adversos. Como el interés está puesto principalmente en la respuesta, que implica un alto grado de subjetividad, se dificulta comparar entre individuos en condiciones similares, y por tanto entraña un problema para generar buenas teorías científicas de cómo, cuándo y por qué sucede el estrés (Marks *et al.*, 2008).

● Estrés como proceso transaccional

Finalmente, desde la perspectiva interaccional del estrés, asociada a los trabajos de Richard Lazarus y Susan Folkman, se enfatiza la relación entre el organismo y su medio, sin dejar de reconocer que hay causalidad de ambos lados.

Además, se agrega un proceso de mediación interno. Esta aproximación se decanta por enfatizar los efectos de las emociones y la cognición, con lo que se aleja del conductismo psicológico (estímulo-respuesta). En este acercamiento al estrés, el afrontamiento (*coping*) se origina primero en una valoración inmediata, muchas veces inconsciente o automática (*appraisal* primario), de la amenaza que representa el estresor, y posteriormente se realiza a una estimación de las capacidades para hacerle frente (valoración o *appraisal* secundaria). En este sentido, lo que detonaría el estrés no es sólo el estímulo, sino la percepción que tiene la persona de ella misma y su situación (Lazarus y Folkman, 1984). El afrontamiento se divide en uno orientado a la emoción (al "medio interno"; *emotion-focused coping*), y otro dirigido a cambiar la situación (*problem-focused coping*); estas etapas no son necesariamente secuenciales ni dependen una de la otra, ya que una persona puede sentirse de una forma y actuar de otra, al mismo tiempo. La implicación de esto es que los procesos fisiológicos y neurológicos no bastan para entender al estrés, sino que Lazarus reivindica un espacio autónomo para la cognición y las creencias (en las cuales se refleja el entorno social), en la respuesta al estrés, que puede ser tanto de naturaleza emocional, como fisiológica y psicológica (cognitiva, conductual) (Cox, 1987). Por esto, esta tradición se denomina la perspectiva transaccional del estrés.

El estrés, en este marco, sería un desajuste percibido entre las exigencias o amenazas del medio, y los recursos o capacidades para enfrentarlo; una sobrecarga del sistema. Para una persona, en algunas circunstancias el estresor es un factor positivo y deseado, mientras que en otras es abrumador y amenazante. Por ello, puede decirse que algunas personas viven con menor estrés en la medida en que perciben tener recursos suficientes para enfrentar distintas exigencias, mientras que otras sienten que la situación les sobrepasa, todo ello dependiente de los recursos a la mano (Marks *et al.* 2008). En esa línea, la investigación epidemiológica ha demostrado que existe en nuestras sociedades una distribución inequitativa del estrés, más asociado a la pobreza, a las mujeres, a las minorías étnicas y culturales, y a ciertos grupos etarios (Avison y Cairney, 2003; Turner *et al.*, 1995). Dados los efectos perniciosos del estrés, esto



**LA PANDEMIA
TRAJE CONSIGO
UNA DISRUPCIÓN
MASIVA DE LA
VIDA PERSONAL,
FAMILIAR, LABORAL Y
COMUNITARIA.**



implicaría una fuerte condicionante socioeconómica y cultural para la salud mental de personas y grupos específicos, lo que ha llevado a interesantes comparaciones entre países, regiones y regímenes institucionales (McDaid *et al.*, 2017), con énfasis en el estrés laboral, el cual se sabe hace tiempo que impacta indicadores fisiológicos como la tensión arterial (Gutiérrez *et al.*, 2002).

Desde la perspectiva transaccional del estrés no se puede soslayar el estado de la persona y sus percepciones sobre sí mismo y sobre el entorno, lo que posee al momento de encontrarse con el estresor. En particular, se sabe que el estrés se reduce o maneja mejor cuando se poseen altos niveles de confianza en las propias capacidades, es decir la autoeficacia, (Bandura, 1977), del valor que se da uno mismo (la autoestima, Orth *et al.*, 2009), y a través de otras creencias sobre control, esperanza, optimismo, dominio de las situaciones y empoderamiento (Avison y Cairney, 2003). Por su parte, diversos estudios y metaanálisis han dejado claro que el apoyo social es uno de los principales recursos con los que cuenta una persona cuando se enfrenta a un estresor, si no es que el principal (Barrón, 1998; Piper, 2006; Viswesvaran *et al.*, 1999; Wang *et al.*, 2003).

En esta aproximación al estrés, la mirada está puesta en el autoreporte y la introspección de las personas frente a situaciones concebiblemente estresantes, lo que se ve reflejado en su definición, evaluación y tratamiento. Dentro de este modelo, se utilizan escalas de estrés percibido, como la escala de Cohen *et al.* (1983).

● Los efectos del estrés

Para entender más ampliamente los efectos del estrés, señalaremos de forma breve que tiene un efecto en el eje neuroendocrino (hipotálamo-hipófisis-adrenocorteza) de los mamíferos y otros animales. En particular, el estrés gene-

ra un aumento de producción de las catecolaminas humanas (dopamina, epinefrina y norepinefrina, estos últimos también conocidos por sus nombres norteamericanos como adrenalina y noradrenalina) y el cortisol, hormonas y neurotransmisores cuya función, entre otras, es disparar y modular una respuesta inmediata de pelea-o-huida. Frente a un estresor agudo, las concentraciones en el organismo de estas sustancias se elevan durante minutos a horas (Baum y Grunberg, 1995; Lundberg, 2005), por lo que estos indicadores, medidos en sangre y saliva (entre otros fluidos) suelen utilizarse como un atajo técnico para estudiar antecedentes, moderadores y consecuencias del estrés (fisiológico). Sin embargo, se trata de elementos difíciles de incluir en un estudio poblacional en condiciones naturales.

Todo el tiempo estamos expuestos a ambientes cambiantes, en los que diversas condiciones físicas y psicosociales nos mantienen alerta y en muchos sentidos, listos para actuar. El estrés es una respuesta de nuestro organismo que nos ayuda a navegar y contener de forma adecuada a las demandas de nuestro entorno, un medio de comunicación entre el exterior y nuestro organismo, que, en atención a los cambios en el medio, se prepara para actuar (Rohleder, 2019). El estrés agudo es aquel que se da en atención a eventos extremos, como un accidente grave, ser víctima de violencia, desastres naturales, etcétera. (Friedman, 2015), mientras que el estrés crónico es causado por eventos discretos que persisten continua o intermitentemente por periodos largos de tiempo, como tener un trabajo sumamente demandante, ser el cuidador principal de un enfermo grave, no tener recursos económicos para resolver los gastos del día a día, etcétera (Lazarus y Folkman, 1984).

Si bien el estrés es algo normal en nuestra vida, la exposición constante a estrés agudo o

Los efectos
del estrés,
aumento de
producción de:



Catecolaminas humanas

**Dopamina, epinefrina
y norepinefrina**

crónico genera diversos daños a la salud física y mental. El estrés excesivo, tanto crónico como agudo está asociado con la aparición y el agravamiento de enfermedades físicas y mentales, tales como trastornos gastrointestinales, enfermedades cardiovasculares, respiratorias, de la piel, trastornos del sistema inmune, trastornos del estado de ánimo (depresión y manía), ansiedad, algunos tipos de esquizofrenia, episodios breves de psicosis reactiva, trastornos de adaptación, trastornos de estrés postraumáticos (Everly y Lating, 2019) y también se ha asociado con el consumo de drogas y la adicción (Wand, 2008).

Seegerstrom y Miller (2004) realizaron un metaanálisis de 30 años de resultados y 300 artículos primarios, donde encuentran que el estrés agudo está asociado con la regulación positiva (*upregulation*) de ciertos parámetros de la inmunidad natural o innata, mientras que ese mismo estresor provoca la regulación negativa (*down-regulation*) de la inmunidad específica o adquirida por la experiencia. Los autores ponen el ejemplo de que un examen escolar tiende a suprimir la inmunidad celular mientras que preserva la inmunidad humoral. Por su parte, los estresores crónicos se encontraron asociados con la supresión de ambos tipos de inmunidad, la humoral y celular. Por último, encuentran que se pueden distinguir efectos del estrés derivado de un trauma (enfermedad, accidente) de aquellos derivados de una pérdida (psicológica, subjetiva). Críticamente, en ese estudio los autores encuentran que en general los indicadores fisiológicos y los reportes subjetivos de estrés, se correlacionan muy poco. Los resultados anteriores, tomados en conjunto, explican "por ejemplo" por qué estar bajo estrés crónico y tener poco apoyo social (la soledad) se encuentra asociado con mayores posibilidades de enfermar de gripe, influenza y otras enfermedades infecciosas (Cohen et al., 1997), mientras

que tanto el estrés crónico como el agudo se asocian a accidentes cardiovasculares, incluidos los infartos cerebrales (Wittstein, 2008). En buena medida, estar estresado de forma crónica provoca una respuesta inflamatoria (Miller et al., 2002) persistente, que a su vez está asociada a desbalances y trastornos como la diabetes, obesidad, hipertensión, hiperglucemia y al síndrome metabólico en general (Aschbacher et al., 2014).

El trastorno por estrés postraumático es un tema de especial preocupación en la situación que estamos viviendo. Este trastorno es una condición clínica derivada de trastornos en la respuesta de lucha-o-huida y un trastocamiento en los procesos cognitivos y emocionales "normales", con efectos que incluyen la depresión, los *flashes* de memoria del evento o situación, y las conductas obsesivas, persistentes por más de seis meses (Bisson, 2007). Se prevé que aumente la prevalencia de este trastorno como consecuencia de la situación límite que están viviendo miles de personas (Liu et al., 2020). Como tal, el trastorno por estrés postraumático se asocia con el ejercicio de la violencia, en especial, la violencia de pareja (Barrett et al., 2014; Sullivan et al., 2018). En este sentido, detectar el estrés y sus efectos en toda la población y en sectores específicos y estratégicos es crucial para contender colectivamente con la adversidad.

● Sobre la prevención, manejo y reducción del estrés.

Evidentemente, la manera más efectiva de reducir el estrés es anular al estresor y acompañar a la persona en el proceso de recuperación para que adquiera aprendizajes y descubra recursos a partir de esa experiencia. Mientras eso sucede, claramente tendremos que elaborar estrategias para convivir con los estresores e impedir que se generalicen, o que generen otras



**Cortisol, hormonas y neurotransmisores
cuya función, entre otras, es disparar y
modular una respuesta inmediata
de pelea-o-huida**

conductas, hábitos y estructuras cognitivas que dañen o impidan la adaptación.

Desde hace tiempo se sabe en psicología que el apoyo social reduce la sensación de estar estresado (tener ansiedad, preocupación, efecto túnel cognitivo) y potencia la respuesta adaptativa positiva, es decir transforma el estrés en eustrés (Uchino *et al.*, 1996).

En general, y en especial en relación con el trastorno de estrés postraumático, en las últimas décadas se ha investigado el caso de aquellas personas que, habiendo vivido circunstancias extremas de niños, adolescentes o ya mayores, aparentemente salen fortalecidos de ellas: es el fenómeno de la resiliencia, originalmente entendida como la capacidad humana individual para sobreponerse y crecer frente a la adversidad (Werner, 2013). Actualmente, este concepto se aplica también a grupos y comunidades (Norris y Stevens, 2007), que les permite prevalecer y florecer ante eventos adversos, como las catástrofes. Se sabe que en ese complejo proceso concurren los recursos individuales (como el optimismo, por ejemplo), el apego seguro a al menos una persona, el apoyo social, la compasión y el empoderamiento; recursos todos que pueden facilitarse con intervenciones psicosociales bien diseñadas (Ong, *et al.*, 2006). La discusión a fondo de este fenómeno excede los límites de este trabajo, pero consideramos que uno de los resultados potenciales de esta crisis podría ser un crecimiento humano de la sociedad mexicana, si los tomadores de decisiones políticas logran entender y operar los procesos que la facilitan.

● Cómo medir el estrés

En el habla y sentido común, se suele decir que cuando alguien está preocupado o ansioso, está estresado, por lo que para medir el estrés bastaría preguntarle sobre ello. Aquí cabe distinguir a la ansiedad (ese estado subjetivo de inquietud interna y generalizado, orientado a la expectativa de un evento futuro dañino), del estrés que genera la situación de encuentro con la amenaza real o percibida como presente, y frente a la que se evalúa no poder resolverla o manejarla. Conforme a lo discutido previamente, debemos distinguir los rasgos de personalidad que mantienen a una persona constantemente alerta, aprehensiva o saturada de pensamientos ominosos, del estrés propiamente dicho. Para que exista, debe haber un factor externo, ame-



EN LA ESCALA DE ESTRÉS 5,007 PERSONAS RESIDENTES EN MÉXICO MUESTRA:



CIUDAD DE MÉXICO
1,366 CASOS



VERACRUZ
1,031 CASOS



ESTADO DE MÉXICO
480 CASOS



JALISCO
268 CASOS



nazante, percibido como presente y actuante; el hecho de que alguien imagine esa amenaza cuando no hay tal podría provocar reacciones de activación fisiológica y emocional, pero no se considerarían como estrés sino como una condición intrínseca, idiosincrática al sujeto. El estrés, recordemos, es una interacción entre el organismo y su medio, no un atributo del primero.

De cualquier manera, es importante considerar esa sensación como parte de los indicadores del estrés por su aportación al proceso de tomar conciencia y de adaptación, y de hecho muchas de las mediciones de estrés existentes incluyen ese elemento, derivado de la segunda de las tradiciones que discutimos antes. Pero más importante, debe haber una evaluación de los recursos con los que cuenta la persona. Cuando se considera que estos no son suficientes para enfrentar la situación o situaciones, esto causa una sensación de malestar.

Por ejemplo, una infección derivada de una lesión leve en la piel provocará una reacción de la piel y del organismo que probablemente no genere una preocupación mayor y a los pocos minutos hayamos olvidado que sucedió. Sin embargo, los mecanismos fisiológicos de defensa inmunitaria se echarían a andar. Si decidiéramos medir el estrés como resultado de cualquier pérdida de balance orgánico, en este ejemplo cotidiano encontraríamos varios indicadores del mismo, aun si la persona no es consciente, no ha evaluado la amenaza ni está midiendo sus recursos para enfrentarla. Frente a un estresor colectivo como la posible infección viral y los efectos sociales de la enfermedad y su atención, resulta difícil, si no imposible, evaluar masivamente a las personas y descartar otras causas del estrés fisiológico, como es la obesidad, la hipertensión y otras condiciones crónicas que por sí mismas alteran los niveles hormonales humanos.

● Material y métodos

Se diseñó una encuesta para aplicación en línea que se difundió a través de correos electrónicos, redes sociales, y medios de comunicación abiertos e institucionales. Este instrumento fue diseñado por una red internacional de investigadores encabezada por Andreas Lieberoth, de la Universidad de Aarhus, y traducido a 52 idiomas (Lieberoth *et al.*, 2020). La recolección de datos se realizó de forma continua desde el 30 de marzo de 2020 a través de la colaboración in-

ternacional COVIDiStress (2020). Los datos que se presentan se refieren al acumulado de casos hasta el 27 de abril. El cuestionario considera la estimación de trece constructos, de los cuales, el principal es la escala de estrés percibido en su versión de 10 ítems (Cohen, Kamarck, y Mermelstein, 1983). La versión utilizada pregunta a los participantes qué tan a menudo han experimentado sentimientos o situaciones estresantes durante la semana pasada, y cada ítem se evalúa del 0, nunca, al 4, casi siempre. La escala por lo tanto tiene un rango de puntuación final que va del 0 al 40, y está organizada teóricamente en dos factores: desesperanza y autoeficacia.

Además de la escala de estrés percibido, validada para la población mexicana por González-Ramírez *et al.* (2013) el presente trabajo considera los siguientes datos sociodemográficos: género, edad, escolaridad, escolaridad de la madre, condición laboral, estado civil, grupo de riesgo, y condición de aislamiento. La descripción de estas variables sociodemográficas puede apreciarse en la tabla 1.

Los datos que se reportan corresponden a 5,007 personas residentes en México, que contestaron la encuesta en su versión en español de México, y cuyas respuestas se realizaron en más de 5 minutos y menos de 1 hora. En esta muestra, las respuestas se concentraron en las entidades de Ciudad de México (1,366 casos), Veracruz (1,031), Estado de México (480) y Jalisco (268). Los estados menos representados, con menos de 30 casos fueron Campeche, Chiapas, Guerrero, Nayarit, Tlaxcala y Zacatecas.

Se realizaron análisis bivariados para comparar el estrés percibido en cada una de las categorías de las variables sociodemográficas. Finalmente, a través de un modelo de regresión lineal, se propone que el estrés observado se explica parcialmente mediante la interacción de las variables sociodemográficas

● Los niveles de estrés percibido en México, al inicio de la pandemia

Como puede observarse en la tabla 2, los porcentajes observados más altos de cada reactivo corresponden a las categorías centrales, un atributo deseable en mediciones poblacionales.

El comportamiento en la muestra total del estrés percibido se puede observar en la figura 1, un histograma donde las barras verticales representan el número de casos que cayó en cada puntaje.

El promedio del estrés en México, según nuestros datos, corresponde a 17.1 con una desviación estándar de 7.4, que está debajo del punto intermedio (20 puntos) para los 5,003 casos recopilados. El puntaje observado más frecuente, la moda estadística, es de 16 puntos.

Pese a la apariencia de la distribución, la prueba estadística de normalidad Kolmogorov-Smirnov refuta la existencia de normalidad ($D = .4, p < .000$).

A la respuesta del género de quien respondió la encuesta, 1,352 dijeron ser varones, 3,607 fueron mujeres y 26 casos indicaron otro/prefiere no decirlo, que corresponden a 27%, 72% y 1% respectivamente, redondeando los decimales.

VARIABLE	EVALUACIÓN O CATEGORÍAS
Género: identidad del participante	1. Hombre, 2. Mujer, 3. Otro/prefiere no decir
Edad del participante	Edad cumplida en años
Escolaridad: nivel educativo superior completo del participante	1. Ninguna, 2. Primaria, 3. Secundaria, 4. Bachillerato, 5. Carrera trunca, 6. Licenciatura, 7. Posgrado
Escolaridad de la madre: nivel educativo superior completo de la madre	1. Ninguna, 2. Primaria, 3. Secundaria, 4. Bachillerato, 5. Carrera trunca, 6. Licenciatura, 7. Posgrado
Condición laboral: estatus laboral del participante	1. Desempleado, 2. Empleo de tiempo parcial, 3. Auto-empleo, 4. Empleo de tiempo completo, 5. Estudiante, 6. Retirado/jubilado
Estado civil: del participante	1. Casada(o)/en unión libre, 2. Divorciada(o)/viuda(o), 3. Soltera(o), 4. Prefiere no decir
Pertenencia a grupo de riesgo para el desarrollo de complicaciones severas por COVID19	1. Sí, 2. No, 3. No está segura(o)
Condición: se encuentra en aislamiento, respetando la cuarentena	1. En aislamiento, 2. En aislamiento en unidad médica o similar, 3. La vida sigue con cambios menores, 4. La vida sigue sin cambios

Tabla 1. Variables sociodemográficas de la encuesta COVIDiStress.

En la última semana, ¿con qué frecuencia usted...	Nunca	Casi nunca	De vez en cuando	A menudo	Muy a menudo
Se ha sentido afectado/a por algo que ocurrió inesperadamente?	7.5	22.9	23.5	36.1	10.0
Se ha sentido incapaz de controlar las cosas importantes de su vida?	15.2	32.5	15.7	29.7	6.9
Se ha sentido nervioso/a o estresado/a?	3.9	12.8	27.6	34.2	21.5
Ha estado seguro/a de su capacidad para manejar sus problemas personales?	1.0	6.8	41.9	24.8	25.5
Ha sentido que las cosas le van bien?	1.7	10.3	38.0	36.6	13.3
Ha sentido que no podía afrontar todas las cosas que tenía que hacer?	12.3	29.4	18.1	33.6	6.5
Ha podido controlar las dificultades de su vida?	0.7	4.7	46.3	23.6	24.
Ha sentido que tiene el control de todo?	10.2	25.2	23.7	35.4	5.4
Se ha sentido enfadado/a porque las cosas que le ocurrieron estaban fuera de su control?	11.4	23.9	19.4	35.0	10.2
Ha sentido que las dificultades se acumulan tanto que no puede superarlas?	18.8	34.8	11.4	29.7	5.2

Tabla 2. Distribución de porcentaje de respuestas por reactivo de la escala de estrés percibido.

Figura 1. Distribución del estrés percibido, muestra México.



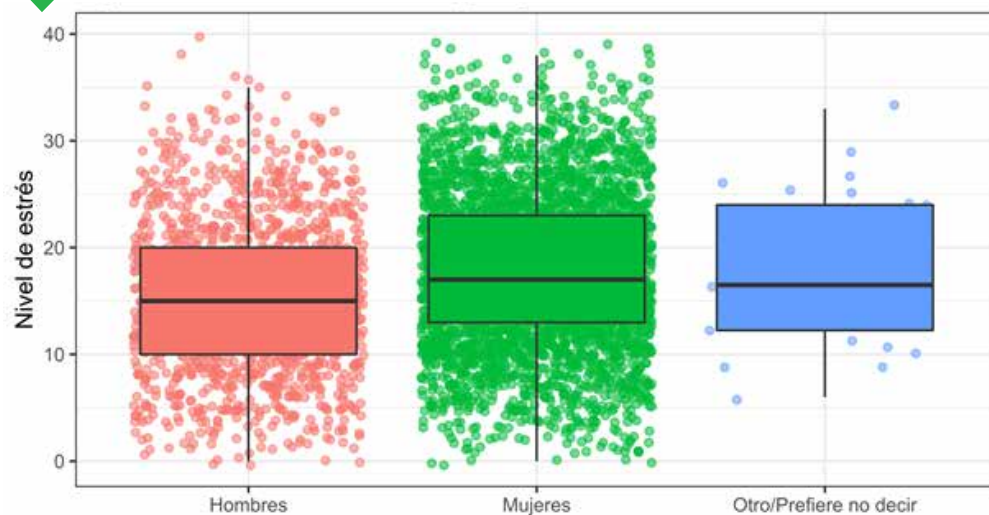


Figura 2.
Relación entre el
estrés por género.

Grupo	Frecuencia	Porcentaje
De 18 a 20	284	5.7
De 21 a 30	1634	32.6
De 31 a 40	1237	24.7
De 41 a 50	860	17.2
De 51 a 60	603	12
Más de 60	368	7.4
No contestaron	21	0.4
Total	5007	100

Tabla 3. Distribución de participantes por grupos de edad.

Al último grupo, como es menor a 30 casos, no lo analizaremos estadísticamente en lo que sigue.

Las mujeres reportaron un mayor estrés ($M=17.75$) que los varones ($M=15.37$), tal como se observa en la figura 2, es decir más de dos puntos de estrés que su contraparte y la diferencia es significativa estadísticamente ($t=10.01$, $gl=4,954$, $p<.001$). Una posible explicación para esta diferencia es que, en estas circunstancias de pandemia, las mujeres están padeciendo más efectos emocionales, muy posiblemente asociados a la triple y cuádruple jornada, y a preocupaciones económicas, explicables por la

desigualdad previa de nuestra sociedad en esas dimensiones.

La edad más frecuente de quienes respondieron a la encuesta fue de 34 años, ($M=37.5$, $D.E.=13.65$), donde la persona con el mínimo de años cumplidos fue de 18 y la mayor de 83. En la tabla 3 se presentan las frecuencias y porcentajes de participantes por décadas, donde se observa que el grupo más numeroso fue el de veinteañeros, seguido por quienes tenían entre 31 y 40 años, siendo el grupo menor (de 18-20) el de menor proporción.

La presente se trata de una muestra de personas adultas, ciertamente mayores al promedio nacional que es de 24 años. En cuanto a la relación entre edad y estrés, ello queda representado en la figura 3, donde se despliega cada persona que respondió como un punto cuya localización describe tanto su puntaje de estrés como su edad. La correlación entre ambas variables es inversamente proporcional, según el coeficiente de Pearson negativo, de $r=-.38$ ($p<.001$) lo que indica que sí hay una relación sistemática y confiable, donde a mayor edad, menor estrés se percibe.

De hecho, la cantidad de estrés se explica en casi 15% por la etapa de la vida donde uno se encuentra, observado bajo las restricciones de un análisis no multivariado (es decir, una R cuadrada ajustada de .146).



**LAS MUJERES
REPORTARON
UN MAYOR
ESTRÉS QUE LOS
VARONES, EN ESTAS
CIRCUNSTANCIAS
DE PANDEMIA
ESTÁN PADECIENDO
MÁS EFECTOS
EMOCIONALES.**

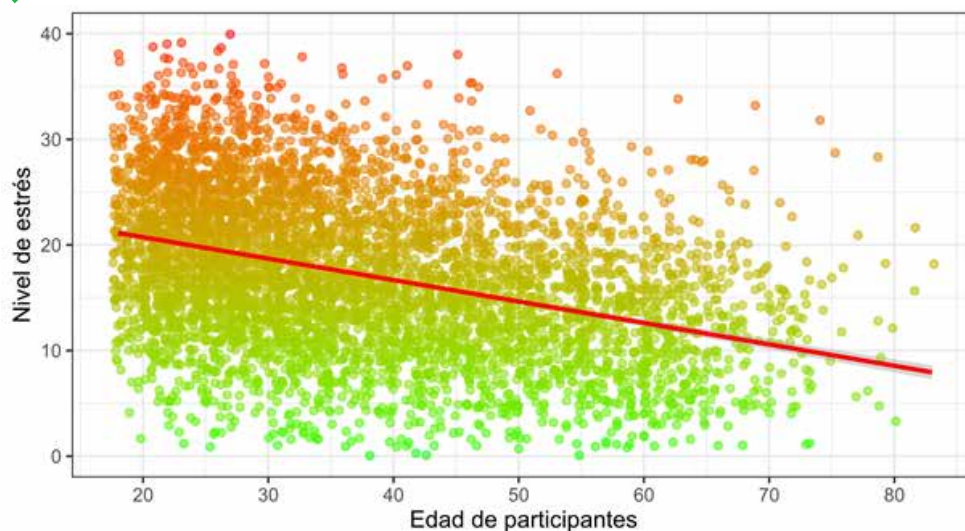


Figura 3. Relación entre el estrés y la edad.

El nivel educativo máximo reportado por quienes respondieron a esta encuesta es alto.

1,622 personas (32%) dicen tener un posgrado; 2,658 tienen licenciatura completa (53%) y otros 445, incompleta (9%); cuenta con bachillerato el 4.5% del total, o 226 personas, y quienes tienen secundaria (0.5%), primaria (0.1%) o ningún nivel educativo completo (.2%) son una proporción muy baja que apenas rebasa el 6% del total muestral. Por ello, realmente por debajo de bachillerato las comparaciones entre estrés son dudosas, según los casos observados en este estudio.

Con esa advertencia, la relación entre la escolaridad y el estrés es interesante, como se ve en la figura 4. Quienes cuentan con posgrado son quienes menor estrés perciben ($M=15$, $D.E.=6.9$), bastante menos de quienes tienen licenciatura completa ($M=17.9$, $D.E.=7.3$),

o incompleta ($M=18.8$, $d.e.=7.5$), que a su vez sienten menos estrés que los de bachillerato ($M=18.9$, $D.E.=8.1$), y estas diferencias son estadísticamente significativas ($F=35.6$, $g.l.=6$, $4,982$, $p<.001$). En general, la tendencia es que, a mayor escolaridad, menor estrés se percibe, tendencia confiable al menos por encima de bachillerato (r de Spear-Man = $-.193$, $p<.001$).

Por el lado de la escolaridad de la madre, que es un indicador del nivel socioeconómico de quien responde, de nuevo esta muestra es particular, con la mayoría (32.5%, 1,377 casos) reportando que sus madres tienen licenciatura completa, seguidos por los que tienen bachillerato (22%, 935 casos), secundaria (16.5%, 697 casos), primaria (14.5%, 631 casos), posgrado (5.6%, 363 casos) y finalmente los 241 casos cuya madre no completó ni un nivel escolar (5.5%).

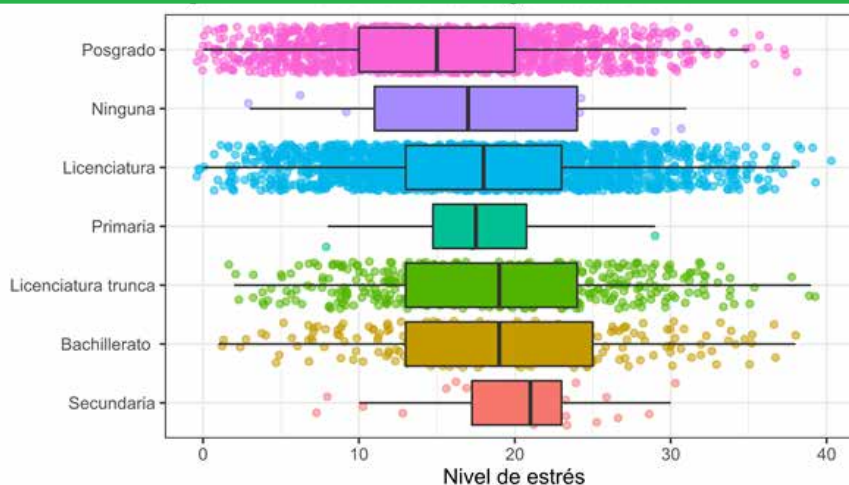


Figura 4. Relación entre estrés y escolaridad.

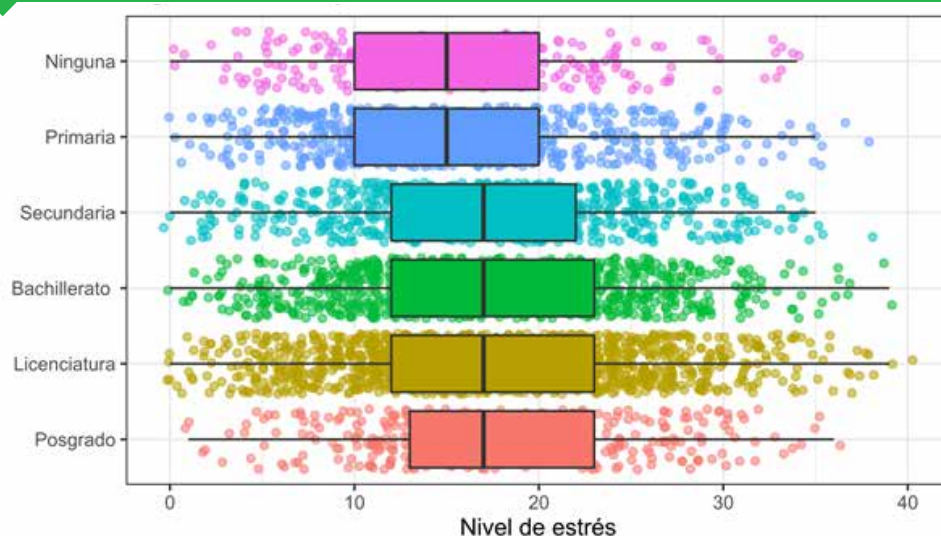


Figura 5.
Relación entre estrés y escolaridad de la madre.

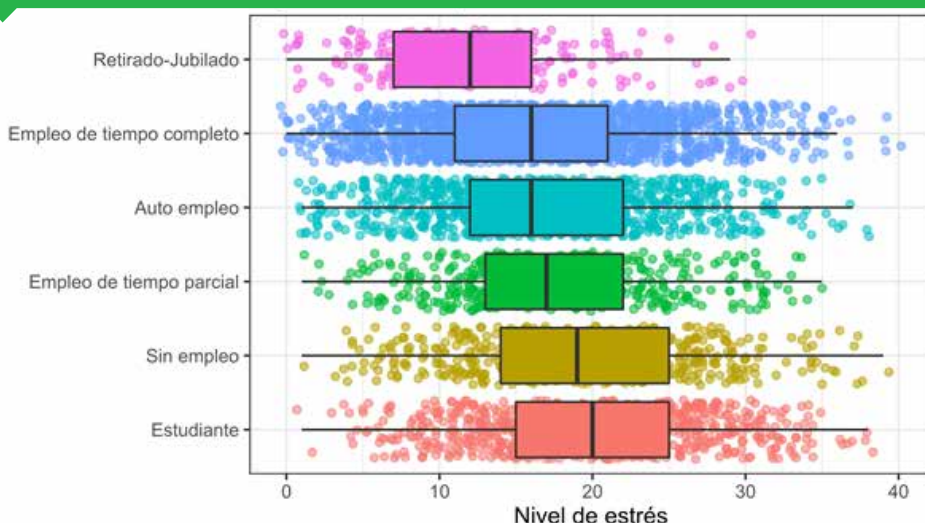


Figura 6.
Relación entre estrés y condición laboral.

La figura 5 muestra las diferencias en promedios de estrés para cada condición. Al revés de lo encontrado con la propia escolaridad, mientras más estudió la madre, más estrés se percibe, en una relación casi lineal, destacando el salto entre primaria ($M=15.7$, $D.E.=7.3$) y secundaria ($M=17.4$, $D.E.=7.3$), que luego desciende ligeramente hacia las madres que cuentan con bachillerato ($M=17.2$, $D.E.=7.4$) para continuar ascendiendo y observarse el estrés percibido más fuerte en quienes su madre obtuvo un posgrado ($M=17.7$, $d.e.=7.3$). Estas diferencias son significativas ($F=9.21$, $g.l.=5$, $4,235$, $p<.001$), y las pruebas *post hoc* (Scheffé con corrección T2 de Tamhane por desigualdad de varianzas)

indican que se forman tres grupos claramente diferenciados con grados progresivos de estrés: 1) quienes tienen madres con ninguna o escolaridad primaria, 2) quienes tienen bachillerato y secundaria, y 3) quienes tienen licenciatura y posgrado. La correlación entre variables es baja, sin embargo, aunque significativa estadísticamente ($r \text{ Spearman} = .085$, $p<.001$).

Por el lado de la condición de empleo al momento de levantarse la encuesta, en la muestra predominaron empleados de tiempo completo (2,073 casos, o 41.5% del total válido), seguidos por quienes tenían un autoempleo (20%, 985 casos), estudiantes (16%, 784 casos), quienes no tenían empleo (10%, 505 casos), em-

Figura 7.
Relación entre estrés
y estado civil.

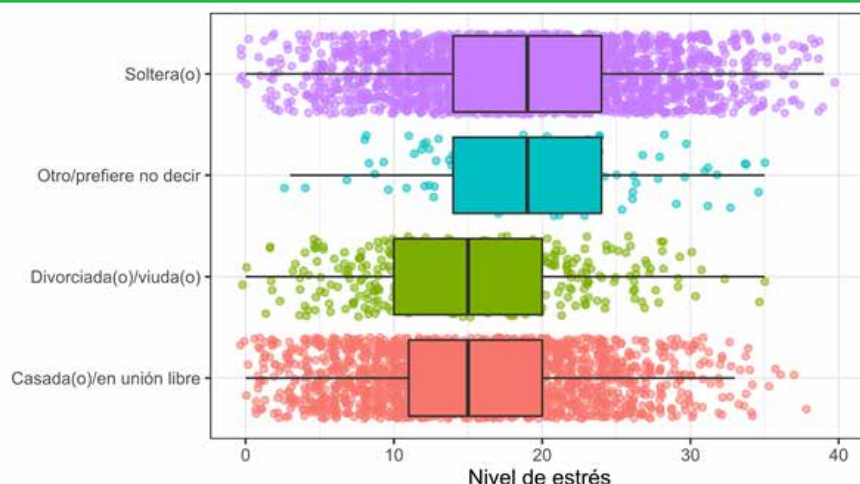
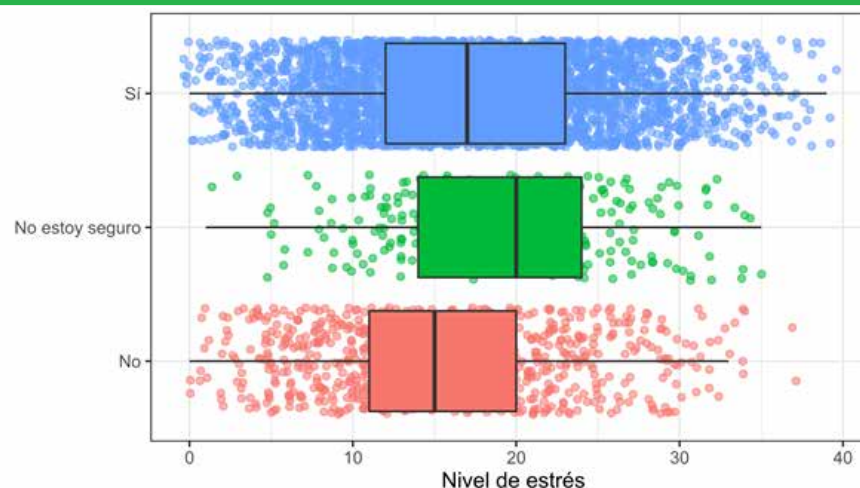


Figura 8.
Relación entre estrés
y grupo de riesgo.



pleoados a tiempo parcial (8.5%, 436 casos), y los retirados o jubilados (4%, 202 casos).

Como se observa en la figura 6, la población más estresada es el grupo de estudiantes, que tuvo un promedio de 20 puntos (D.E.=7.1), seguida por las personas sin empleo (M= 19.5, D.E.=7.5), y en tercer lugar quienes eran empleados a tiempo parcial (M=17.4, D.E. = 6.9). Llama la atención el muy bajo nivel de estrés que reportan las personas jubiladas o retiradas (M=11.8, d.e.=7.4). Estas diferencias entre grupos son estadísticamente significativas ($F=67.2$, g.l.=5, 4,976, $p<.001$). Las pruebas *post hoc* (Scheffè con corrección T2 de Tamhane por desigualdad de varianzas) señalan la existencia de tres grupos nuevamente: los jubilados, los empleados, y los desempleados junto con los estudiantes. La tendencia a la asociación entre variables es significativa, pero baja (r Spearman = .108).

El estado civil o estar en una relación tuvo un efecto interesante sobre el estrés, ilustrado en la figura 7. Diremos primero, que la mayor parte de la muestra declaró estar soltero (50%, 2,505 casos), seguidos por los casados o unidos (40.5%, 2,025 casos), y por los divorciados o viudos (7.5%, 369 casos), para terminar con el 2% (96 casos) que prefirió no declarar algo sobre esta pregunta y su estado relacional.

Hay diferencias significativas entre estas condiciones con relación al estrés percibido ($F=102.2$, g.l.= 3, 4,989, $p<.001$). Como se esperaba, quienes están unidos o casados reportan uno de los niveles más bajos (M=15.3, D.E.= 6.9) pero quienes realmente están menos estresados son los divorciados o viudos, con una media de 14.9 puntos (D.E.= 6.9). Por otro lado, quienes no quisieron reportar su estado civil y los solteros tienen los niveles más altos de estrés (M=19.4, d.e.= 7.4, y M=18.8, d.e.= 7.4,

respectivamente). Como se dijo y lo sustenta la prueba estadística *post hoc* de Scheffè (con corrección T2 de Tamhane por desigualdad de varianzas), se encuentran los grupos de bajo estrés y alto estrés ya señalados y claramente visibles en la figura 7. La correlación de Spearman fue de $r=.224$ ($p<.001$).

Al preguntar si ellos o sus personas más cercanas consideraban estar en riesgo de contagiarse de COVID-19, 3,904 casos (78%) respondieron que se creían en riesgo frente a un 17% que no se veían en riesgo (843 casos), y un porcentaje pequeño (5%, 241 casos) que no estaba seguro.

Son justo los inseguros de su condición quienes presentaron más estrés al momento de responder la encuesta ($M=19.2$, $D.E.=7.3$) como se esperaba teóricamente, seguidos de quienes sí se perciben en riesgo a ellos o sus familiares ($M=17.3$, $D.E.=7.4$), y al final quienes no ($M=15.5$, $D.E.=7.3$), tal como se muestra en la figura 8.

La diferencia es significativa ($F=32.8$, $g.l.=2$, $4,983$, $p<.01$), y cada categoría se distingue de la otra, no se forman grupos según las pruebas *post hoc* de Scheffè. Evidentemente, no hay una correlación lineal entre las variables (r de Spearman de $.066$).

Finalmente, en cuanto a pasar la contingencia con distancias social o no, la mayoría de los encuestados reportó que sí estaba aislado (67%, 3,332 casos), mientras que el 31% dice que su vida siguió igual con cambios menores ($n=1,534$ casos), y muy pocos en esta muestra reportaron que su vida continuó sin cambio alguno (2%, 105 casos); aunque no es un grupo numeroso, vale decir que 11 casos (.2%) se encontraban en aislamiento médico o similar y

que aquí se muestran como una forma de validación de información.

Las personas que reportaron tener más estrés fueron, de manera esperable, quienes se encontraban en unidades médicas ($M=18.6$, $d.e.=7.1$) aunque llama la atención que de todas formas no muestran niveles demasiado altos, quizá por el momento de la encuesta y la no saturación de los servicios, u otras causas. Igualmente esperado, el segundo grupo con más estrés fueron quienes reportaban haberse aislado ($M=17.6$, $d.e.=7.4$), en una asociación de variables seguramente bidireccional: más preocupación lleva a encerrarse, y esta conlleva más estrés. Con la misma lógica se puede entender el dato de que quienes habían seguido su vida sin cambio alguno mostraron el nivel más bajo de estrés ($M=14.6$, $d.e.=8.3$), por el fenómeno de reducción de disonancia, que en este caso podríamos llamar negación. Las diferencias entre estos cuatro grupos son significativas ($F=15.6$, $g.l.=3$, $4,976$, $p<.001$), y no se distinguen subgrupos estadísticamente distintos entre ellos (ver figura 9).

De interés meramente metodológico para quienes están ahora aplicando otros instrumentos y encuestas en línea, diremos aquí que encontramos una pequeña relación negativa lineal entre el estrés percibido y el tiempo en que tarda una persona en responder a los instrumentos (r Pearson = $-.157$, $p<.001$). Es decir, que los participantes más estresados son quienes menos tardan en contestar las encuestas.

Finalmente, se realizó el ejercicio de construir un modelo de regresión para ver cuáles de todas las condiciones, y sus combinaciones,

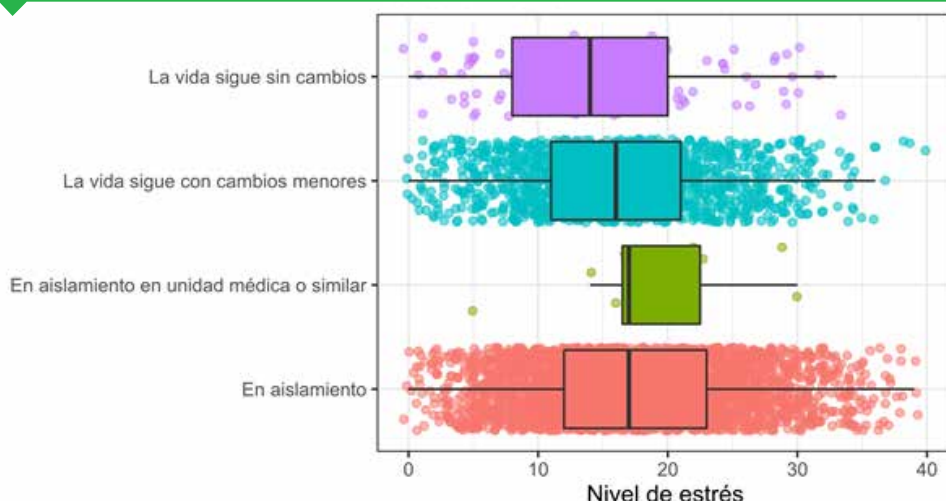


Figura 9.
Relación entre estrés
y aislamiento.

	Coefficiente no estándar. (B)	Coefficiente estándar. (Beta)	Correlación parcial
(Constante)	28,097	---	---
Edad	-,155	-,284***	-,231
Género	-1,693	-,102***	-,111
Aislamiento	-1,315	-,092***	-,100
Escolaridad	-,664	-,069***	-,071
Riesgo Percibido	-1,026	-,062***	-,068
Empleo	-,367	-,065***	-,063
Estado Civil	-,533	-,047**	-,045
Escolar. Madre	-,098	-,018	-,019

Tabla 4. Reductores del estrés.

afectaban (bajaban) el estrés, para lo cual se recodificaron las siete variables anteriores que son categóricas siempre en orden descendente con aquella categoría que indicó más estrés como línea base (cero), y así sucesivamente hasta la categoría que indicó el grupo con menos estrés. Esto permitirá comprender qué factores reducen esta percepción personal. Para darle más certidumbre a los resultados, se efectuó un procedimiento de remuestreo (*bootstrapping*), con 1,000 iteraciones, por el cual todas las medias de las variables, con excepción de edad, tuvieron un estimador de error estándar indistinguible de cero. En otras palabras, se logró una estimación poblacional robusta.

Con las 8 variables que entraron al modelo de forma directa (método *Enter*) se logra explicar casi el 18% de la varianza del estrés ($R^2_{aj}=.178$) y el modelo es estable y predictivo ($F=111.6$, g.l.=8, 4,097, $p<.001$). La tabla 4 muestra la importancia relativa de cada condición en la reducción del estrés.

Como puede verse, la variable más importante para reducir el estrés fue la edad avanzada, y en seguida en orden decreciente identificarse con el género masculino, seguido por la menor intensidad de distanciamiento social, menor escolaridad, menor riesgo percibido, tener un empleo estable o estar jubila-

do, estar casado o unido (o divorciado/ viudo) y por último tener una madre con escolaridad avanzada.

CONCLUSIONES

El estrés ha sido llamado de diferentes maneras, incluso un asesino silencioso y fuente de diversos malestares contemporáneos. En definitiva, está asociado culturalmente a una imagen de entidad exclusivamente dañina. Sin embargo, en este trabajo se expuso por qué es importante entenderlo como parte de un proceso de adaptación y por qué estudiarlo empíricamente permite entenderlo, sí en sus dimensiones perjudiciales para las personas y las sociedades, pero también como una oportunidad científica por describir y comprender este proceso histórico que nos toca atestiguar, y del que podremos aprender mucho, no sólo para estar preparados institucionalmente para la siguiente adversidad o catástrofe, sino porque el estrés representa la convergencia de niveles fisiológicos, personalísticos, y psicosociales, lo que nos reintegra una imagen de nosotros como entidades biopsicosociales, modelo que ha sido dejado de lado en años recientes por diferentes razones, entre ellas el aparente dominio total de la naturaleza por la tecnología.

**ES IMPORTANTE
ENTENDER AL ESTRÉS
COMO PARTE DE
UN PROCESO
DE ADAPTACIÓN.**

En este trabajo mostramos que el estrés promedio que experimentaba al 27 de abril de 2020 una muestra muy amplia de nuestra población fue de 17.1, que es superior al promedio mundial ($M=16.1$, $D.E.=7.3$), por lo que en muestras equivalentes a la que obtuvimos, México sería uno de los países con altos niveles de estrés, con una amplia posibilidad de elevarse todavía más, pues está por debajo del punto medio de la escala total. Cabe mencionar que la recolección de datos se ha seguido llevando a cabo hasta el 30 de mayo, por lo que futuros análisis pueden mostrar cambios de este nivel de estrés en la población que respondió la encuesta en momentos posteriores de la pandemia. Estos datos sirven para entender cómo es que nuestra población en su conjunto es impactada por la contingencia sanitaria, pero además cómo son afectados distintos sectores poblacionales (especialmente los jóvenes, las mujeres, los aislados y quienes no tenían o perdieron su trabajo), que son quienes más riesgo presentan de experimentar afectaciones derivadas tanto del estrés crónico como del agudo, en forma de síndrome del quemado (*burn-out*), o de estrés postraumático, incluyendo depresión, trastornos de ansiedad, del ciclo del sueño, la presentación de conductas violentas o autodestructivas y de salud mental en general.

Tomando en cuenta estos datos, los tomadores de decisiones políticas deberían mostrar capacidad para organizar una respuesta institucional y focalizar los esfuerzos para evitar el recrudecimiento y cronificación de los efectos dañinos del estrés a lo largo de los meses y años por venir, incluyendo la toma de decisiones que está realizando la población sin información real sobre el estrés y sus consecuencias, pues ello sólo menguaría aún más la calidad de una ciudadanía útil para la democracia, y desmoronaría la confianza en las instituciones si se insiste en que los recursos existentes en familias, comunidades y localidades son suficientes. En esta situación de crisis sanitaria, hacen falta no sólo intervenciones mediáticas de higiene pública para evitar el contagio biológico, sino una gran movilización social con énfasis en una actuación psicosocial que empodere a las comunidades y procure la educación en salud mental para anticipar, prevenir y tratar los ataques al bienestar y a la esperanza que está sufriendo la población de nuestro país, con el fin de que, como colectividad, el país logre salir adelante de esta contingencia en el mediano y largo plazo.



Carlos C. Contreras-Ibáñez

AUTOR DE CORRESPONDENCIA

Es doctor en psicología por la Facultad de Psicología de la UNAM y profesor-investigador del Departamento de Sociología de la UAM-Iztapalapa desde 1997, con líneas de investigación en cognición social, cooperación intergrupal, análisis de redes sociales y métodos cuantitativos.

psicosociologica@gmail.com



Rubén Flores González

Es doctor en Psicología por la Universidad de Guanajuato y miembro del Sistema Nacional de Investigadores (SNI) en nivel «candidato».

Actualmente es coordinador de la especialización en Estudios de Opinión de la Universidad Veracruzana y cuenta con una investigación enfocada en actitudes políticas y opinión pública.



Vicenta Reynoso-Alcántara

Es doctora por la Facultad de Psicología de la UNAM y académica de tiempo completo de la Facultad de Psicología de la Universidad Veracruzana y académica por asignatura de la licenciatura en línea del SUAYED, UNAM. Es candidata a doctor en el Sistema Nacional de Investigadores (SNI). Trabaja la línea de psicología de la salud, desarrollo y educación.



Fernanda Pérez-Gay Juárez

Es médica por la UNAM y doctora en neurociencias por la Universidad de McGill, donde actualmente realiza una estancia posdoctoral en los departamentos de Filosofía y Psiquiatría. Su trabajo de investigación en neurociencia cognitiva estudia las bases cerebrales de la categorización, el lenguaje y la cognición social. Ha dirigido y participado en diversos proyectos transdisciplinarios que buscan hacer un puente entre ciencia y sociedad.



Claudio Castro López

Es coordinador general del Centro de Estudios de Opinión y Análisis de la Universidad Veracruzana. Dirige y participa en proyectos de investigación con entidades locales, nacionales y de otros países (BID, OPLE Veracruz, ONU HABITAT, INFOACES Unión Europea, PROFLEX Unión Europea, OEA, Encuesta Global COVIDiStress equipo México, entre otros importantes proyectos).



Liz Martínez

Licenciada en Psicología con concentración en Ciencias Cognitivas. Actualmente está certificada en psicología clínica y emplea métodos del análisis conductual aplicado para aumentar la calidad de vida de niño/as de entre 18 meses y 16 años.



REFERENCIAS

- Aschbacher, K., Kornfeld, S., Picard, M., Puterman, E., Havel, P. J., Stanhope, K., Lustig, R. H. y Epel, E. (2014). Chronic stress increases vulnerability to diet-related abdominal fat, oxidative stress, and metabolic risk. *Psychoneuroendocrinology*, 46, 14-22.
- Avison, W. R. y Cairney, J. (2003). «Social structure, stress, and personal control». En Zarit, S. H., Pearlin, L. I. y Schaie, K. W. (eds.), *Societal impact on aging. Personal control in social and life course contexts* (pp. 127-164). Springer.
- Bandura, A. (1977). Self-efficacy: toward a unifying theory of behavioral change. *Psychological Review*, 84(2), 191.
- Barrett, E. L., Teesson, M. y Mills, K. L. (2014). Associations between substance use, post-traumatic stress disorder and the perpetration of violence: A longitudinal investigation. *Addictive Behaviors*, 39(6), 1075-1080. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2014.03.003>
- Barrón, A. (1998). *Apoyo social. Aspectos teóricos y aplicaciones*. México: Siglo XXI.
- Baum, A. A. G. N. y Grunberg, N. (1995). «Measurement of Stress Hormones». En Cohen, C., Kessler, R. C. y Gordon, L. U. (eds.), *Measurement of stress hormones. Measuring stress: A guide for health and social scientists* (pp. 175-192). Oxford.
- Bisson, J. I. (2007). Post-traumatic stress disorder. *British Medical Association*, 334(7597), 789-793. <https://doi.org/10.1136/bmj.39162.538553.80>
- Cannon, W. B. (1923). *Topics: Shock, Trauma, Traumatic shock*. Appleton.
- Cohen, S., Doyle, W. J., Skoner, D. P., Rabin, B. S. y Gwaltney, J. M. (1997). Social ties and susceptibility to the common cold. *Journal of the American Medical Association*, 277(24), 1940-1944. <https://doi.org/10.1001/jama.1997.03550150035019>.
- Cohen, S., Kamarck, T. y Mermelstein, R. (1983). A global measure of perceived stress. *Journal of Health and Social Behavior*, 24, 385-396.

- COVIDISTRESS global survey network (2020). COVIDISTRESS global survey. DOI 10.17605/OSF.IO/Z39US, Retrieved from osf.io/z39us
- Cox, T. (1987). Stress, coping and problem solving. *Work & Stress*, 1(1), 5-14.
- Everly, G. S. y Lating, J. M. (2019). *A Clinical Guide to the Treatment of the Human Stress Response*. Nueva York: Springer. <https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9098-6>
- Friedman, M. J. (2015). Posttraumatic and Acute Stress Disorders. Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-15066-6>
- González-Ramírez, M. T., Rodríguez-Ayán, M. N. y Hernández, R. L. (2013). The perceived stress scale (PSS): Normative data and factor structure for a large-scale sample in Mexico. *Spanish Journal of Psychology*, 16, 1-9. <https://doi.org/10.1017/sjp.2013.35>
- Gutiérrez, R., Ito, E. y Contreras-Ibáñez, C. (2002). Efectos moduladores de la situación laboral y psicosocial sobre la tensión arterial. *Psicología y Salud*, 12(2), 239-252.
- Haleem, A., Javaid, M. y Vaishya, R. (2020). Effects of COVID-19 pandemic in daily life. *Current Medicine Research and Practice*, 10(2), 78-79. <https://doi.org/10.1016/j.cmrp.2020.03.011>
- Holmes, T. H. y Rahe, R. H. (1967). The social readjustment rating scale. *Journal of Psychosomatic Research*, 11(2), 213-218.
- Instituto de Estudios Superiores en Medicina y Organización Mundial de la Salud. (2011). *Informe de la evaluación del sistema de salud mental en México utilizando el Instrumento de Evaluación para Sistemas de Salud Mental de la Organización Mundial de la Salud*. Recuperado de https://www.who.int/mental_health/who_aims_country_reports/who_aims_report_mexico_es.pdf
- Instituto Nacional de Estadística y Geografía (2018). *Salud mental*. Recuperado de <https://www.inegi.org.mx/temas/salud/>
- Lazarus, R. S. y Folkman, S. (1984). *Stress, appraisal, and coping*. Springer.
- Lieberoth, A., Cepulic, D.-B., Rasmussen, J., Travaglino, G. A. y Tuominen, J. (2020). COVIDiSTRESS Global Survey. Recuperado de <https://osf.io/z39us/>
- Liu, N., Zhang, F., Wei, C., Jia, Y., Shang, Z., Sun, L., Wu, L., Sun, Z., Zhou, Y., Wang, Y., y Liu, W. (2020). Prevalence and predictors of PTSD during COVID-19 outbreak in China hardest-hit areas: Gender differences matter. *Psychiatry Research*, 287, 112921. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.112921>
- Lundberg, U. (2005). Stress hormones in health and illness: the roles of work and gender. *Psychoneuroendocrinology*, 30(10), 1017-1021.
- Marks, D., Murray, M., Evans, B., Willig, C., Woodall, C. y Skyes, C. M. (2008). *Psicología de la salud: teoría, investigación y práctica*. Manual Moderno.
- McDaid, D., Hewlett, E., y Park, A. L. (2017). *Understanding effective approaches to promoting mental health and preventing mental illness*. OECD Health Working Papers, (97). OECD Publishing. <https://doi.org/10.1787/bc364fb2-en>
- Miller, G. E., Cohen, S. y Ritchey, A. K. (2002). Chronic psychological stress and the regulation of pro-inflammatory cytokines: A glucocorticoid-resistance model. *Health Psychology*, 21(6), 531.
- Mucci, F., Mucci, N. y Diolaiuti, F. (2020). Lockdown and isolation: psychological aspects of covid-19 pandemic in the general population. *Clinical Neuropsychiatry*, 17(2), 63-64. <https://doi.org/10.36131/CN20200205>
- Norris, F. H. y Stevens, S. P. (2007). Community resilience and the principles of mass trauma intervention. *Psychiatry: Interpersonal and Biological Processes*, 70(4), 320-328.
- Ong, A. D., Bergeman, C. S., Biscconti, T. L. y Wallace, K. A. (2006). Psychological resilience, positive emotions, and successful adaptation to stress in later life. *Journal of Personality and Social Psychology*, 91(4), 730.
- Orth, U., Robins, R. W. y Meier, L. L. (2009). Disentangling the effects of low self-esteem and stressful events on depression: findings from three longitudinal studies. *Journal of personality and social psychology*, 97(2), 307.
- Piper, L. J. (2006). *Stressors, social support, and stress reactions: A meta-analysis*. University of North Texas.
- Rohleder, N. (2019). Stress and inflammation - The need to address the gap in the transition between acute and chronic stress effects. *Psychoneuroendocrinology*, 105, 164-171. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.02.021>
- Segerstrom, S. C. y Miller, G. E. (2004). Psychological stress and the human immune system: A meta-analytic study of 30 years of inquiry. *Psychological Bulletin*, 130(4), 601.
- Selye, H. (1956). *The stress of life*. Nueva York: Mc-Graw-Hill.
- Selye, H. (1976). Stress without distress. In *Psychopathology of human adaptation* (pp. 137-146). Springer.
- Sullivan, T. J., Leifker, F. R. y Marshall, A. D. (2018). Observed Emotional Expressivity, Posttraumatic Stress Disorder Symptoms, and Intimate Partner Violence Perpetration Among Community Couples. *Journal of Traumatic Stress*, 31(3), 352-361.
- Turner, R. J., Wheaton, B. y Lloyd, D. A. (1995). The epidemiology of social stress. *American sociological review*, 104-125.
- Uchino, B. N., Cacioppo, J. T. y Kiecolt-Glaser, J. K. (1996). The relationship between social support and physiological processes: A review with emphasis on underlying mechanisms and implications for health. *Psychological Bulletin*, 119(3), 488.
- Viner, R. (1999). Putting stress in life: Hans Selye and the making of stress theory. *Social studies of science*, 29(3), 391-410.
- Viswesvaran, C., Sanchez, J. I. y Fisher, J. (1999). The role of social support in the process of work stress: A meta-analysis. *Journal of vocational behavior*, 54(2), 314-334.
- Wand, G. (2008). The influence of stress on the transition from drug use to addiction. *Alcohol Research and Health*, 31(2), 119-136.
- Wang, H. H., Wu, S. Z. y Liu, Y. Y. (2003). Association between social support and health outcomes: a meta-analysis. *The Kaohsiung journal of medical sciences*, 19(7), 345-350.
- Werner, E. E. (2013). What can we learn about resilience from large-scale longitudinal studies? *En Handbook of resilience in children* (pp. 87-102). Springer.
- Wittstein, I. S. (2008). Acute stress cardiomyopathy. *Current Heart Failure Reports*, 5(2), 61.
- World Health Organization. (2020). *COVID-19 Strategy update*. Recuperado de <https://www.who.int/publications-detail/covid-19-strategy-update---14-april-2020>

Entorno

POLÍTICA EDITORIAL

CONSULTE LA POLÍTICA EDITORIAL EN: WWW.UDLAP.MX/ENTORNO

MISIÓN

Difundir el conocimiento, los avances científicos y tecnológicos, y la creación artística, a través de la publicación de artículos inéditos, que brinden aportaciones originales.

CONTENIDO

Multidisciplinario, integrado con artículos derivados de una investigación, innovación o creación artística, desarrollada en universidades y centros de investigación con la participación de investigadores, profesores y/o estudiantes de instituciones mexicanas o extranjeras. Que difundan aportaciones o innovaciones científicas y tecnológicas originales, obras de creación artística o cultural. La orientación de los textos será de difusión del conocimiento y la creación artística.

Para los efectos de esta política editorial, se distingue la difusión como la publicación de contenidos originales que están dirigidos a lectores con formación profesional.

COBERTURA TEMÁTICA

Interdisciplinaria, en cualquiera de los campos del conocimiento, la innovación o la creación artística que se cultivan en la Universidad de las Américas Puebla.

TIPO DE CONTRIBUCIONES

• Artículo científico

Documento científico que trata y difunde los resultados de una investigación o innovación exitosa, cuyas contribuciones aportan e incrementan el conocimiento actual. La orientación de los textos será de difusión del conocimiento y éstos se someterán a revisión de pares.

• Artículo de creación

Documento que trata y difunde los resultados de una obra de creación artística o cultural. Será sometido a revisión de pares.

• Artículo de estado del arte

Documento que analiza a profundidad y difunde el conocimiento, en el estado del arte, de un problema, campo de investigación o área artística o literaria, de relevancia e interés general. Será sometido a revisión de pares.

PROCESO DE ARBITRAJE

Las propuestas de contribuciones a la revista serán analizadas, revisadas y dictaminadas por el Editor en Jefe, con el visto bueno del Presidente del Consejo Editorial, quienes se apoyarán en los editores asociados y en dictámenes elaborados por árbitros designados para cada artículo.

El proceso de selección de artículos a publicarse se realiza mediante un sistema de arbitraje “doble ciego”, en el cual los árbitros desconocen el nombre de los autores de los artículos, y estos últimos desconocen el nombre de los árbitros. El proceso de arbitraje se rige por los criterios de veracidad, calidad ética y científica y no discriminación. La participación de los miembros del Consejo Editorial, del Comité Editorial y de los árbitros, se considera una contribución profesional, que se realiza de manera honorífica. El proceso de arbitraje de los artículos se puede consultar en <https://entorno.udlap.mx>

Todos los artículos se someterán a proceso de revisión por pares. Se publicarán trabajos de investigación, análisis e innovación científica, social, humanística o artística de especialistas y académicos mexicanos o de cualquier otra nacionalidad. Se podrán incluir coautores de diversas instituciones. Se aceptarán trabajos en español o inglés, y en todos los artículos se incluirá un resumen y palabras clave en español y en inglés.

AUTORES

Los autores, por el simple hecho de someter su artículo para posible publicación en Entorno UDLAP, se comprometen a cumplir con el Código de Ética de la revista, disponible en el sitio web <https://entorno.udlap.mx>

La responsabilidad del contenido de los artículos corresponde exclusivamente a los autores.

La propuesta de un trabajo compromete a su autor a no someterlo simultáneamente a la consideración de otras publicaciones.

Los autores, cuyos artículos hayan sido aceptados, estarán de acuerdo en que éstos sean publicados en versión impresa y digital por la Universidad de las Américas Puebla, y que ésta puede hacer uso de sus contenidos con propósitos de difusión y promoción de la revista. Asimismo, aceptan que los artículos se publicarán bajo licencia de acceso abierto (Open Access) tipo “BY-NC-SA” Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0).

Los artículos se someterán a revisión de estilo y diseño gráfico, por lo que los autores estarán atentos para resolver las dudas y propuestas que presenten los editores y la coordinación editorial. Cada autor aprobará las pruebas de imprenta de sus textos, como paso previo a su publicación.

• Recepción de trabajos

La recepción de artículos está abierta permanentemente, y una vez concluido el proceso de revisión por pares, se informará a los autores del resultado.

En caso de que éste sea aprobatorio, los editores procurarán publicar el artículo en el número más cercano posible de la revista.

Los artículos propuestos deberán enviarse siguiendo la Guía de Autores, que se puede consultar en el sitio web de la revista <https://entorno.udlap.mx>. Los interesados en publicar sus artículos deberán enviar el documento al Editor en Jefe de Entorno UDLAP, al correo electrónico: revista.entornoudlap@udlap.mx

Todos los artículos propuestos deberán enviarse acompañados de una carta de presentación y originalidad, firmada por el autor de correspondencia, con el formato que se incluye en el portal de la revista en <http://www.udlap.mx/entorno/>

En el caso de textos con más de un autor, se indicará el nombre del “autor de correspondencia” que actuará en representación de todos los autores, y será quien mantenga la comunicación con el cuerpo editorial de la revista y coordinará el proceso de revisión con sus coautores y, en caso de ser aceptado para publicación, recabará la aprobación de la impresión por parte de todos los autores.

A juicio del Consejo Editorial, se analizará la pertinencia de proponer números especiales de la revista, cuyos contenidos obedecerán a temas específicos seleccionados. En este caso también los artículos se someterán al proceso de revisión por pares.

PROCESO DE REVISIÓN

1. El autor, o autor de correspondencia, enviará el manuscrito del artículo propuesto al Editor en Jefe quien revisará el cumplimiento general de los criterios de la política editorial para someter un manuscrito a revisión, así como la carta de presentación y originalidad del texto. En caso de no cumplir los criterios editoriales, el Editor en Jefe lo informará a los autores para que, si así lo consideran conveniente, lo revisen y envíen de nuevo a proceso de revisión. En caso de cumplirse los criterios editoriales, el Editor en Jefe abrirá un expediente para el artículo y, con el apoyo del Editor Asociado del área de conocimiento correspondiente, designará dos árbitros de entre los miembros del Comité Editorial o invitará a otros profesores, investigadores o profesionales destacados a realizar el proceso de arbitraje. Los árbitros seleccionados podrán ser de la UDLAP o externos.

2. El artículo se enviará a los árbitros y se les fijará un plazo de una semana para declinar la invitación y de tres semanas para elaborar su dictamen. En caso de declinación, el Editor en Jefe, junto con el Editor Asociado, designará a otro árbitro.

3. El dictamen de los árbitros podrá emitirse en cualquiera de los siguientes sentidos:

- Aceptado
- Aceptado con cambios menores
- Aceptado sujeto a cambios mayores
- Rechazado

En todos los casos, el dictamen deberá ser argumentado adecuadamente. Por «aceptado sujeto a cambios mayores», se entiende que el manuscrito sólo será publicado si los autores cumplen con los cambios propuestos por los árbitros y será sujeto a una nueva revisión de parte del editor y/o los árbitros. Por «aceptado con cambios menores» se entiende que el manuscrito ha sido aceptado y se publicará tan pronto el autor o autores cumplan con los cambios solicitados, lo cual será revisado por el editor. El dictamen será inapelable.

4. Una vez completado el ciclo de revisión y aprobado el texto, el Editor en Jefe enviará el manuscrito al Coordinador Editorial.

5. El Coordinador Editorial, con el apoyo del Editor Gráfico y del personal a su cargo, elaborarán el diseño editorial para la impresión final y lo enviarán al Editor en Jefe, Presidente del Consejo y al Secretario Ejecutivo para su revisión y aprobación. En caso necesario, se solicitará una nueva versión con correcciones a los autores. En esta etapa puede realizarse una revisión de estilo, que también será aprobada por los autores.

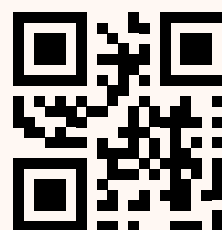
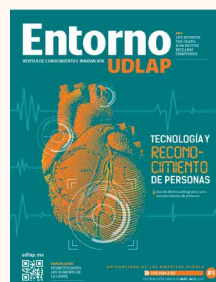
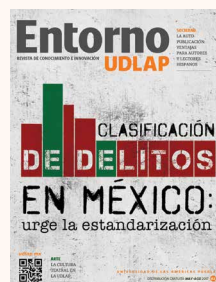
6. Una vez concluido el diseño editorial, el Editor en Jefe enviará a los autores la versión para impresión. Éstos, en su caso, harán las correcciones necesarias y firmarán una carta de autorización de la publicación.

PERIODICIDAD

Edición cuatrimestral. La revista se editará en papel y en formato electrónico.

ACCESO ABIERTO

La revista en formato electrónico tendrá acceso abierto en los sitios de internet de la UDLAP.





LLEGÓ TU
MOMENTO,
ELIGE
UDLAP

NUESTRAS LICENCIATURAS*

ESCUELA DE ARTES Y HUMANIDADES

- Animación Digital
- Arquitectura
- Arquitectura de Interiores
- Artes Plásticas
- Danza
- Diseño de Información Visual
- Historia del Arte y Curaduría
- Idiomas
- Literatura
- Música
- Teatro

ESCUELA DE CIENCIAS SOCIALES

- Antropología
- Ciencia Política
- Comunicación y Producción de Medios
- Comunicación y Relaciones Públicas
- Derecho
- Pedagogía
- Psicología Clínica
- Psicología Organizacional
- Relaciones Internacionales
- Relaciones Multiculturales

ESCUELA DE CIENCIAS

- Actuaría
- Biología
- Bioquímica Clínica
- Ciencia de Datos **NUEVA**
- Ciencias de la Nutrición
- Cirujano Dentista
- Enfermería
- Física
- Médico Cirujano
- Nanotecnología e Ingeniería Molecular
- Químico Farmacéutico Biólogo

ESCUELA DE INGENIERÍA

- Ingeniería Ambiental
- Ingeniería Biomédica
- Ingeniería Civil
- Ingeniería en Energía
- Ingeniería en Industrias Alimentarias
- Ingeniería en Logística y Cadena de Suministros
- Ingeniería en Robótica y Telecomunicaciones
- Ingeniería en Sistemas Computacionales
- Ingeniería Industrial
- Ingeniería Mecánica
- Ingeniería Mecatrónica
- Ingeniería Química

ESCUELA DE NEGOCIOS Y ECONOMÍA

- Administración de Empresas
- Administración de Hoteles y Restaurantes
- Administración de Negocios Internacionales
- Artes Culinarias
- Banca e Inversiones
- Economía
- Estrategias Financieras y Contaduría Pública
- Mercadotecnia

*Todas nuestras licenciaturas cuentan con el Reconocimiento de Validez Oficial de Estudios RVOE, puede consultarse en www.udlap.mx



Ex hacienda Santa Catarina Mártir • C.P. 72810
San Andrés Cholula, Puebla, México
☎ (222) 229 21 12 ☎ (+52) 222 577 38 29
informes.nuevoingreso@udlap.mx

www.udlap.mx

UDLAP®



UDLAP Consultores

Experiencia en **soluciones con valor**

**CONSULTORÍA · EDUCACIÓN CONTINUA
SOLUCIONES EMPRESARIALES Y GUBERNAMENTALES
LABORATORIOS DE CALIDAD**

Con más de 25 años de experiencia, hemos desarrollado un modelo educativo que conjunta lo mejor de la academia de la Universidad de las Américas Puebla con la experiencia práctica de profesionales de diferentes giros y organizaciones, lo que nos ha permitido generar soluciones educativas únicas y garantizadas para mejorar las habilidades, funcionamiento y profesionalización de nuestros clientes.

**¡PARA ALCANZAR TUS METAS
SIGUE PREPARÁNDOTE!**

CONSULTORÍA

Con nuestros servicios de consultoría, ayudamos a nuestros clientes con asesoría especializada, metodologías de trabajo y herramientas con el objetivo de generar soluciones específicas, prácticas y efectivas a la medida de sus necesidades.

EDUCACIÓN CONTINUA

Programas que contribuyen en la formación, actualización y capacitación de nuestros clientes. Nos encontramos en una búsqueda constante para ofrecer temas de vanguardia que mejoren la competitividad de las empresas y fomenten el desarrollo integral de los participantes. Nuestros profesores cuentan con amplia experiencia profesional y académica.

SOLUCIONES EMPRESARIALES

Diseñamos programas especiales para incrementar la eficiencia y competitividad de las empresas, lo que nos permite desarrollar habilidades y conocimientos aplicables de manera inmediata en temas de actualidad e innovación, por lo que el contenido, duración, lugar y forma de impartición se definen siempre en función de estas necesidades.

SOLUCIONES GUBERNAMENTALES

Contamos con programas enfocados hacia el mejoramiento de la administración pública en los ámbitos municipal, estatal y federal, teniendo como objetivos incrementar la calidad de los servicios de estos sectores y mejorar las capacidades y habilidades de los servidores públicos.

LABORATORIOS DE CALIDAD

Realizamos análisis de muestras, productos, pruebas y estudios de control de calidad, por medio de tecnología de vanguardia, en los distintos laboratorios de la UDLAP.

UDLAP CONSULTORES

Edificio HU · Oficina 316

☎ 222 229 30 77 / 222 229 20 00 ext. 5009 · @ udlap.consultores@udlap.mx
🌐 <https://consultores.udlap.mx> · f /udlapconsultores · @UDLAPconsult · UDLAPConsultores

UDLAP®

UDLAP®



DOCTORADOS DE ALTA INVESTIGACIÓN

Doctorado directo* en:

- Biomedicina Molecular** - RVOE SEP-SES/21/119/01/1640/2016
- Ciencia de Alimentos** - RVOE SEP-SES/21/119/04/1172/2014
- Ciencias del Agua** - RVOE SEP-SES/21/119/04/1171/2014
- Sistemas Inteligentes** - RVOE SEP-SES/21/119/04/1173/2014

*Puede iniciarse después de la licenciatura

** Pertenece al Programa Nacional de Posgrados de Calidad de CONACYT

Doctorado tradicional* en:

- Creación y Teorías de la Cultura** - RVOE SEP-SES/21/119/04/1641/2016

*Puede iniciarse después de la maestría

** Pertenecen al Programa Nacional de Posgrados de Calidad de CONACYT

Los alumnos aceptados cuentan con beca del 100% de colegiatura y con una manutención mensual por toda la duración del programa

Informes:

Dirección de Investigación y Posgrado

informes.doctorados@udlap.mx • Tel.: 222 229 27 25

www.udlap.mx