



Universidad Autónoma Metropolitana
Unidad Xochimilco
División de Ciencias Biológicas y de la Salud
Departamento de Sistemas Biológicos

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA PARA LA LIBERACIÓN DEL SERVICIO SOCIAL

“Variantes de SARS-CoV-2 y la importancia médica de la variante ómicron en México”

Asesores:

Dr. Jorge Ismael Castañeda Sánchez, 37622 _____

Dr. Juan Francisco Palacios Espinosa, 36434 _____

Alumno: Diego Alejandro Esquivel Morales

Matricula: 2162030160

Carrera: Licenciatura en Química Farmacéutica Biológica

Lugar de realización: Departamento de Sistemas Biológicos, UAM-X, Modalidad virtual

Fecha de inicio: 01 de febrero del 2023

Fecha de término: 01 de agosto del 2023

I. Introducción

El SARS-CoV-2 es un nuevo tipo de coronavirus que posee un genoma de ARN monocatenario de sentido positivo, este virus se detectó por primera vez en la provincia de Wuhan, China y causa la enfermedad denominada COVID-19. La tasa de mutación en los virus de ARN es extremadamente alta, el SARS-CoV-2 posee un mecanismo que corrige los errores en la replicación, por lo tanto, su tasa de mutación es menor. Sin embargo, a pesar de este mecanismo, al momento de la replicación se presentan errores que generan un amplio espectro de mutaciones. Cuando surgen estas variantes se generan diferencias genéticas que en ocasiones no tienen efecto alguno, pero en otras les confieren un mayor potencial de transmisión, cargas virales más altas, mayor letalidad, evasión de la respuesta inmune y la posibilidad de generar cuadros clínicos graves (Chew, 2021).

Los virus cambian constantemente a través de la ocurrencia de mutaciones durante su etapa de replicación en un hospedero infectado. Por lo tanto, si bien se espera que se produzca algún grado de variación genética a medida que se propaga el SARS-CoV-2, es importante monitorear los virus que se encuentran actualmente en circulación para detectar mutaciones clave que ocurren en regiones importantes de su genoma. Muchas mutaciones no afectan la capacidad del virus de propagarse o de causar enfermedades porque no alteran las principales proteínas involucradas en la infección. Sin embargo, eventualmente, estos cambios genómicos pueden proporcionar al virus una ventaja selectiva como una mayor transmisibilidad, producir cuadros clínicos más severos o la evasión de la respuesta inmune neutralizante generada tras una infección previa o posterior a la vacunación (SAP, 2021).

II. Antecedentes

Actualmente se vive un problema de salud pública a nivel mundial, ocasionada por el virus SAR- CoV-2. Las medidas adoptadas para el control de la pandemia no han sido del todo eficaces para la contingencia sanitaria, por lo que permitió la rápida propagación del virus, ocasionando miles de muertes a nivel mundial. Esto pudo deberse en primera instancia a una desinformación sobre el virus, además de factores intrínsecos al virus como su alta capacidad de contagio (Enríquez, 2021). En la actualidad han aparecido por lo menos 28 variantes del virus original que causan la infección por COVID-19, algunas de ellas han sido clasificadas como de bajo monitoreo, de interés, de preocupación y variantes con grandes consecuencias (NCIRD, 2021) En días recientes fue descrita la variante ómicron, que aumenta el riesgo de reinfección, a diferencia de las variantes beta y delta (Chew, 2021). La finalidad de esta revisión bibliográfica es la de realizar una investigación sobre el virus SARS-CoV-2 y sus diferentes variantes genéticas, así como la importancia de las mismas para la salud, de manera particular de la variante ómicron (B.1.1.529) en México.

III. Objetivo general

Realizar una revisión bibliográfica dando un seguimiento a las distintas variantes reportadas del SARS-COV2 y las variantes de preocupación con el fin de proporcionar información actualizada que sirva para concientizar sobre su impacto en México.

IV. Objetivos específicos

- Generar una búsqueda sistematizada de reportes científicos sobre las características de las variantes del SARS-COV-2

-Detectar las variantes de SARS-COV-2 circulantes en México

-Analizar la información que existe en la actualidad sobre la variante ómicron y su posible impacto en la población mexicana

V. Metodología

Revisión bibliografía de artículos científicos. Se utilizarán herramientas de búsqueda con palabras clave como “*SARS-CoV2, mutación genética del SARS-CoV-2 (SARS-CoV-2 genetic mutation), Clasificaciones de las variantes del SARS-COV2 (Classification of SARS-CoV-2 variants), etc.*”, para recabar información en bases de datos como Clarivate analytics, Scifinder, Scopus, ScienceDirect, PubMed, Elsevier y Google Scholar, acerca de las variantes descritas para SARS-COV-2 incluida la nueva variante ómicron.

Criterios de inclusión:

- Artículos publicados de 2019 a la fecha.
- Artículos publicados en inglés y español.

Criterios de no inclusión:

- Artículos publicados en revistas consideradas como depredadoras.

Generación de la base de datos

La base de datos general será creada utilizando una hoja de Excel, donde se incluirá información como autores, revista, país de la revista, DOI, año de publicación, palabras clave e idioma del artículo. Una vez realizada la base de datos general, se realizará una específica para el análisis y evaluación de la información basado en la clasificación de las variantes descritas para SARS-COV-2.

VI. Marco Teórico

1. Generalidades de SARS-CoV-2

1.1 Origen

Es de suma importancia el comenzar con el lugar de origen del SARS-CoV-2 así como la identificación del hospedero intermediario, con la finalidad de comprender el origen de la emergencia de la pandemia actual y para prevenir eventos epidémicos similares en el futuro.

En el mes de diciembre de 2019, un brote de casos de una neumonía grave se inició en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, en China. Los estudios epidemiológicos iniciales mostraron que la enfermedad se expandía rápidamente, que se comportaba más agresivamente en adultos entre los 30 y 79 años, con una letalidad global del 2,3%. La mayoría de los primeros casos correspondían a personas que trabajaban o frecuentaban el Huanan Seafood Wholesale Market, un mercado de alimentos obtenidos del mar, el cual también distribuía otros tipos de carne, incluyendo la de animales silvestres, tradicionalmente consumidos por la población local (Díaz y Toro, 2020).

Se propuso que el origen del virus SARS-CoV-2 es de tipo zoonótico, es decir, una enfermedad que ha pasado de un animal a humanos. Se llega a esta conclusión debido a que, como lo menciona Reina (2020), “los coronavirus son capaces de infectar al ser humano, pero sus huéspedes naturales preferentes lo constituyen multitud de especies animales (mamíferos, aves), debiendo considerarse su infección humana como una zoonosis”. Entre los animales mencionados por algunos autores son: el pangolín por Cortés (2020) “Una reciente investigación muestra que los pangolines, ampliamente traficados para propósitos de alimentación o de medicina tradicional china, podrían ser los animales intermediarios (Imagen 1). Este estudio se enfocó en una especie de pangolín (*Manis javanica*), encontrando que el

genoma del coronavirus identificado en esta especie tiene entre 85,5% a 92,4% de similitud de secuencia con SARS-CoV-2; también se menciona por muchos autores que el animal intermediario pudo ser el murciélago, debido a que como lo menciona Reina (2020), “La proteína S del nuevo coronavirus presenta <75% de semejanza con la de los otros coronavirus conocidos pero una identidad del 93% con la procedente del coronavirus del murciélago. Estas semejanzas genéticas parecen confirmar que el origen del SARS-CoV-2 podría ser algún murciélago salvaje de la zona. Este coronavirus sería un recombinante genético entre una cepa de murciélago (80-85%) y el de otra especie animal (quizás el del huésped intermediario)”.

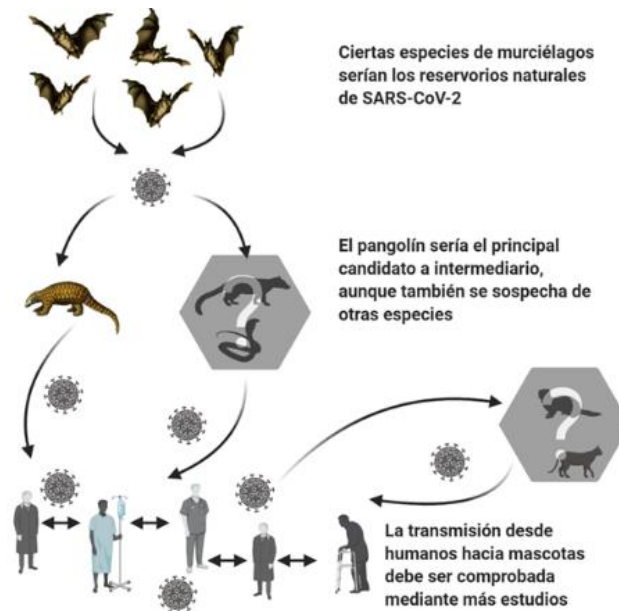


Imagen 1. El coronavirus SARS-CoV-2 es un agente zoonótico que se ha transmitido desde animales a humanos. Tomada de (Cortés, 2021)

Lo anterior resalta, que para la búsqueda de este “hospedero intermediario” se debe tener la colaboración de médicos, biólogos, veterinarios, y profesionales del medio ambiente; todo esto con el fin de comprender el origen de la pandemia actual y prevenir eventos epidémicos similares en un futuro.

1.2 Características

Los coronavirus (CoVs) son parásitos intracelulares obligados que toman el control de la maquinaria celular del hospedero para hacer copias virales y luego esparcirse. Los CoVs son agentes patógenos que han amenazado a los seres humanos durante miles de años. Se denominan de esta manera debido a la forma de corona que poseen estos virus al ser observados a la microfotografía electrónica (Imagen 2). En los años 30's se identificaron los primeros CoVs en animales y décadas más tarde se identificaron otros causantes de infecciones en humanos. Pertenecen al orden Nidovirales, familia Coronaviridae, subfamilia Coronavirinae. Existen cuatro géneros de coronavirus, a saber: Alfacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus y Deltacoronavirus (Cortés, 2021).

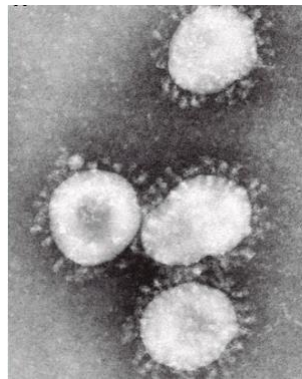


Imagen 2. Microfotografía del virión. Tomada de (Díaz y Toro, 2020)

1.2.1 Estructura viral

Los coronavirus tienen un genoma de ARN monocatenario no segmentado de sentido positivo de aproximadamente 30 mil nucleótidos. Por microscopía electrónica se observa que su forma general es redondeada con espículas dispuestas en una estructura superficial que recuerda una corona solar (Santos et al., 2021). Estructuralmente, los coronavirus son virus esféricos que miden entre 80 a 160 nanómetros de diámetro, con una envoltura de bicapa lipídica y que contienen genoma de

ARN monocatenario (ssRNA) de polaridad positiva de entre 27 y 30 kilobases de longitud (Llaveta y Arandia 2020).

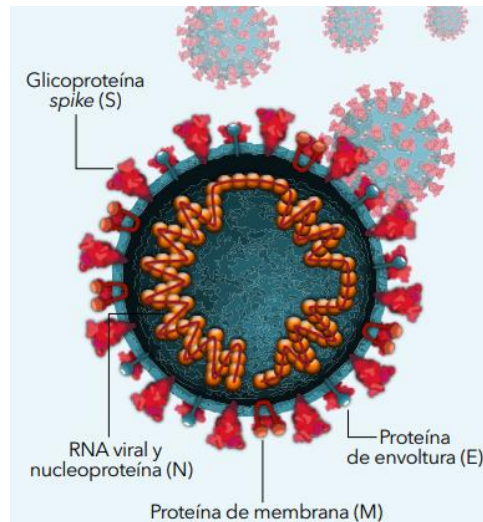


Imagen 3. Esquema de la estructura del SARS-Cov-2. Una de las características más destacadas es la presencia de unas proyecciones prominentes o espículas que sobresalen de la superficie viral, y que están formadas por trímeros de la proteína S. Estas espículas están ancladas en una membrana lipídica que constituye la envoltura viral. También en la envoltura hay otras dos proteínas, la M y la E. Al interior de la envoltura está la nucleocápside viral, la cual está conformada por el ácido nucleico viral y por múltiples unidades de la proteína N, organizadas en simetría helicoidal, que protegen el genoma. Tomado de (Díaz, et al., 2020).

El SARS-CoV-2 cuenta con 16 proteínas no estructurales, cuatro proteínas estructurales y ocho proteínas accesorias (Cabanillas et al., 2021; Zhang et al., 2021), se describirán de forma breve a continuación (Imagen 4).

1.2.1.1 Proteínas no estructurales

Estas proteínas cumplen con un rol en la replicación del virus dentro de las células huésped.

Nsp1: Esta proteína interactúa con la subunidad ribosomal 40S de la célula huésped por medio de los residuos de Lys164 e His165, a través de esta subunidad conseguirá el acceso al ARNm del huésped.

Nsp2: Esta se une a las proteínas PHB 1 y PHB2 (*prohibitin 1 y 2*) de la célula huésped, que participan en el progreso del ciclo celular, migración celular, diferenciación celular, apoptosis y biogénesis mitocondrial

Nsp3: Esta es la proteína más grande del SARS-CoV-2. Esta proteína junto con Nsp4 y Nsp6, regula el sitio de replicación reclutando la proteína replicasa a la membrana del huésped.

Nsp4: Esta al expresarse junto con la Nsp6 permiten una replicación óptima dentro de las células huésped. Por otro lado, se ha observado que en los residuos de aminoácidos His120 y Phe121 en SARS-CoV, Nsp4 juega papeles cruciales en la remodelación de la membrana a través de su interacción con Nsp3.

Nsp5: Es la proteasa principal de SARS-CoV-2, actúa como mediador en la maduración de Nsps, que es esencial en el ciclo de vida del virus.

Nsp6: Se sugiere que el tamaño reducido de estas autofagosomas limita su capacidad de fusionarse con los lisosomas, esto beneficiaría la replicación viral al prevenir la maduración de las vesículas endosómicas y autofágicas y, por consecuencia, su capacidad de degradar los elementos virales, proporcionándoles una nueva maquinaria para su replicación en condiciones seguras.

Nsp7 y Nsp8: Pueden participar en la replicación viral actuando como primasa, cuyas propiedades electrostáticas positivas implican que confiere procesividad a la ARN polimerasa dependiente de ARN.

Nsp9: Tiene capacidad de unión a ARN y ADN, por lo que media la replicación viral, la virulencia general y la reproducción viral del ARN genómico; siendo, probablemente, un miembro del complejo de replicación.

Nsp10: Presenta sitios de unión a zinc, la función de estos sitios en otros coronavirus está involucrada con la unión no específica al ARN. Proteína de andamio para Nsp14 y Nsp16.

Nsp12: Presenta un dominio RdRp, este dominio tiene actividad ARN polimerasa dependiente de ARN, pero por sí solo presenta baja actividad; por ello requiere factores accesorios, que son las proteínas Nsp7 y Nsp8 con los que conforma un complejo.

Nsp13: Esta proteína presenta 5 dominios y un sitio activo, los cuales permiten el desenrollamiento de una molécula de ARN dúplex. A concentraciones elevadas de ATP, la actividad helicasa de la proteína presenta una mayor afinidad por el ARN dúplex, que se desarrolla en tres pasos: Primero, el Nsp13 se une a la cola 5'-ss en presencia de ATP sin hidrólisis de ATP; luego, al agregar iones de magnesio desencadena la hidrólisis de ATP y finalmente, el Nsp13 permite separar el ARN dúplex y se transloca a lo largo del ARN desenrollado en dirección 5' a 3'.

Nsp14: El Nsp14 funciona como una metiltransferasa dependiente de S-adenosil metionina (SAM) (guanina-N7) (N7-MTasa).

Nsp15: Esta proteína es una endoribonucleasa específica de uridilato de ARN nidovírico (NendoU) con unidades monoméricas compuestas por 345 aminoácidos que se pliegan en tres dominios.

Nsp16: En su estructura contiene una tétrada catalítica altamente conservada (Lys-Asp-Lys-Glu), forma el pliegue del SARS-CoV-2, conformado por una lámina β la cual está encajonada por bucles y hélices α (Cabanillas et al., 2021).

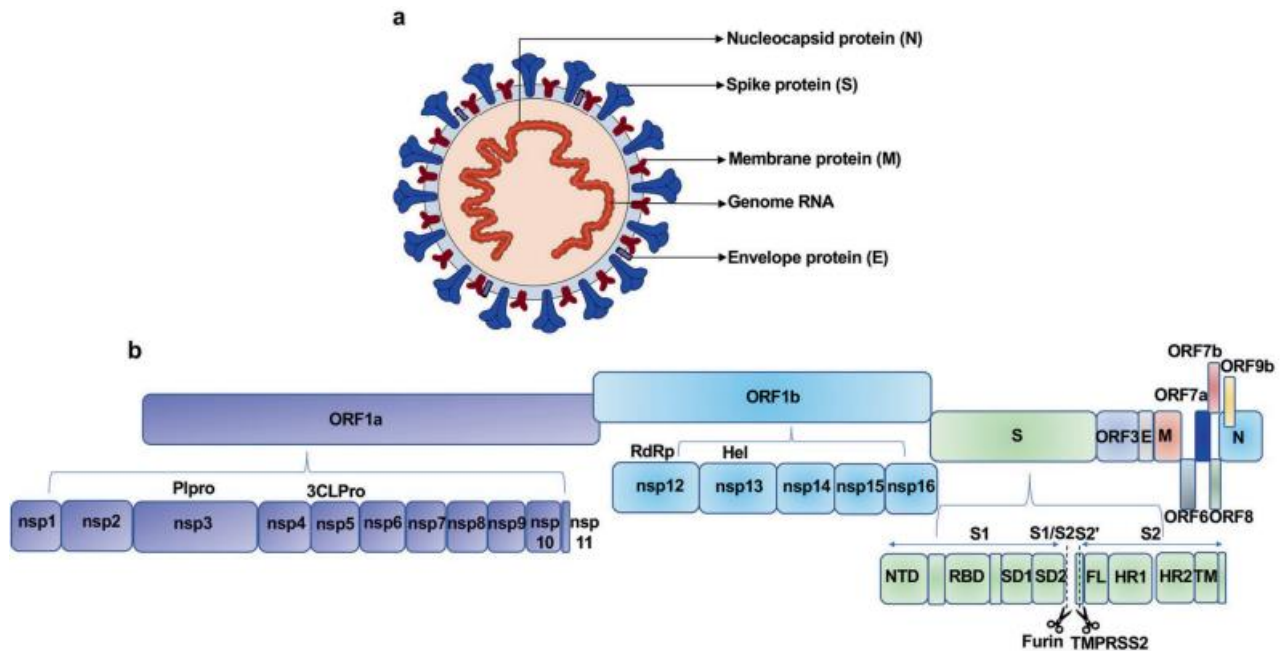


Imagen 4. Diagrama esquemático de la partícula y genoma del virus SARS-CoV-2. **a)** Proteína estructurales: Proteína S (Glicoproteína S, espiga), Proteína de membrana (M), Proteína nucleocápside (N), y proteína de envoltura (E). **b)** El genoma incluye (ORF1a-ORF1b-S-ORF3-E-M-ORF6-ORF7(7a y 7b)-ORF8-ORF9-N). Dieciséis proteínas no estructurales (nsp1-11, 12-16) que están codificadas por ORF1a y ORF1b, respectivamente. (Tomado de Zhang et al., 2021)

1.2.1.2 Proteínas estructurales

Proteína S (Glicoproteína S, espiga)

La glicoproteína espiga es crítica para la entrada de los coronavirus. La proteína S se compone de dos subunidades funcionales, incluidas las subunidades S1 y S2. La subunidad S1 consiste en un dominio N-terminal (NTD) y un dominio de unión al receptor (RBD). La función de la subunidad S1 es unirse al receptor en la célula huésped. La subunidad S2 contiene el péptido de fusión (FP), la heptada repetida 1 (HR1), la hélice central (CH), el dominio conector (CD), la heptada repetida 2 (HR2), el dominio transmembrana (TM) y la cola citoplásmica (CT). La función de la subunidad S2 es fusionar las membranas de los virus y las células huésped (Wang et al., 2020) (Imagen 5).

La proteína S es la más antigénica y externa, además de que es la responsable, en gran parte, de la forma de corona del virión. En el caso de SARS-CoV-2, la proteína S es la que reconoce la proteína celular ECA2 (enzima convertidora de angiotensina 2) como receptor para fijarse a la célula hospedera (Santos et al., 2021). Esta proteína tiene un peso molecular de 180 kDa (Cabanillas et al., 2021). La glicoproteína S es determinante para el tropismo del virus, facilita la fusión de la membrana del virus con la de la célula huésped permitiendo la liberación del genoma viral al interior de la célula infectada (Dabanch, 2020) (Imagen 6).

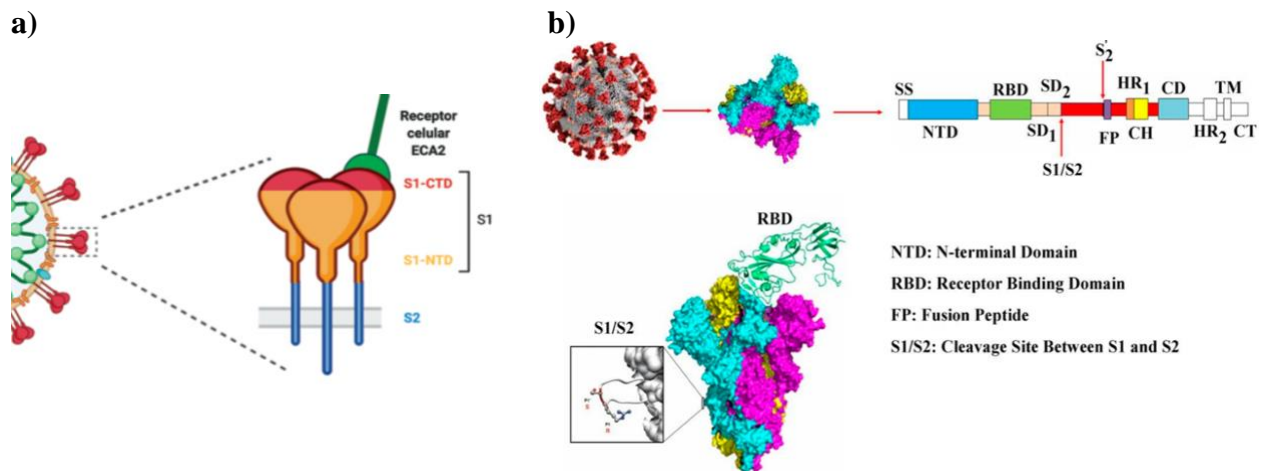


Imagen 5. a) Esquema de las dos subunidades (S1 y S2). **b)** Esquema de la estructura primaria de la proteína S del SARS-CoV 2. Los diferentes dominios se muestran con diferentes colores. *SS*: secuencia única, *NTD*: dominio N-terminal, *RBD*: dominio de unión al receptor, *SD1*: subdominio 1, *SD2*: subdominio 2, *S1/S2*: sitio de escisión de proteasa, *S2'*, *FP*: péptido de fusión, *HR1/2*: heptada 1 y 2, *CH*: Hélice central, *CD*: Dominio conector, *TM*: Dominio transmembrana, *CT*: cola citoplasmática. El sitio de escisión de la proteasa se indica mediante flechas. (Tomado de Silva et al., 2020 y de Zhang et al., 2021)

Proteína E

La proteína E transmembranal tiene un ectodominio N-terminal y un endodominio C-terminal, además de actividad de canal iónico. Ésta última actividad en la proteína E del SARS-CoV no es necesaria para la replicación viral, pero sí podría serlo para la patogénesis. Facilita el ensamblaje y la liberación del virus (Llaveta y Arandia, 2020) (Imagen 6).

Proteína M

Es la proteína estructural más abundante en el virión. Se trata de una proteína pequeña con tres dominios transmembrana, se sugirió que esta proteína existe como un dímero en el virión, y puede adoptar dos conformaciones diferentes, lo que le permite promover la curvatura de la membrana y unirse a la nucleocápside (Llaveta y Arandia, 2020). De igual forma, organiza el ensamblaje viral y modula la respuesta inmune del huésped, y los anticuerpos anti-M se encuentran en el plasma de pacientes infectados con SARS-CoV-2 y otros coronavirus (Dolan, 2022) (Imagen 6).

Proteína N

Se compone de dos dominios separados, un dominio N-terminal y un dominio C-terminal, ambos capaces de unirse al ARN *in vitro*, sin embargo, cada dominio utiliza diferentes mecanismos para unirse. La proteína N está muy fosforilada y se ha sugerido que esto desencadena un cambio estructural que mejora la afinidad por el ARN viral *versus* el no viral (Llaveta y Arandia, 2020). Cuando el SARS-CoV-2 ingresa a la célula huésped, la proteína N se disocia del genoma de ARN de cadena positiva (+) del virus y comienza el programa de replicación y expresión del gen viral, que está altamente regulado en el espacio tiempo. En las células huésped, existe un mecanismo de defensa inmune antiviral inherente, llamado interferencia de ARN (RNAi), que puede conducir a la degradación del genoma del virus para inhibir su replicación. La proteína N actúa como un inhibidor viral de RNAi en las células huésped. En general, las proteínas N son responsables de regular la progresión del ciclo celular en el huésped, las interacciones huésped-patógeno y la apoptosis. Además, tiene una fuerte inmunogenicidad, puede inducir respuestas inmunitarias protectoras y se expresa mucho durante la infección (Wu et al., 2023) (Imagen 6).

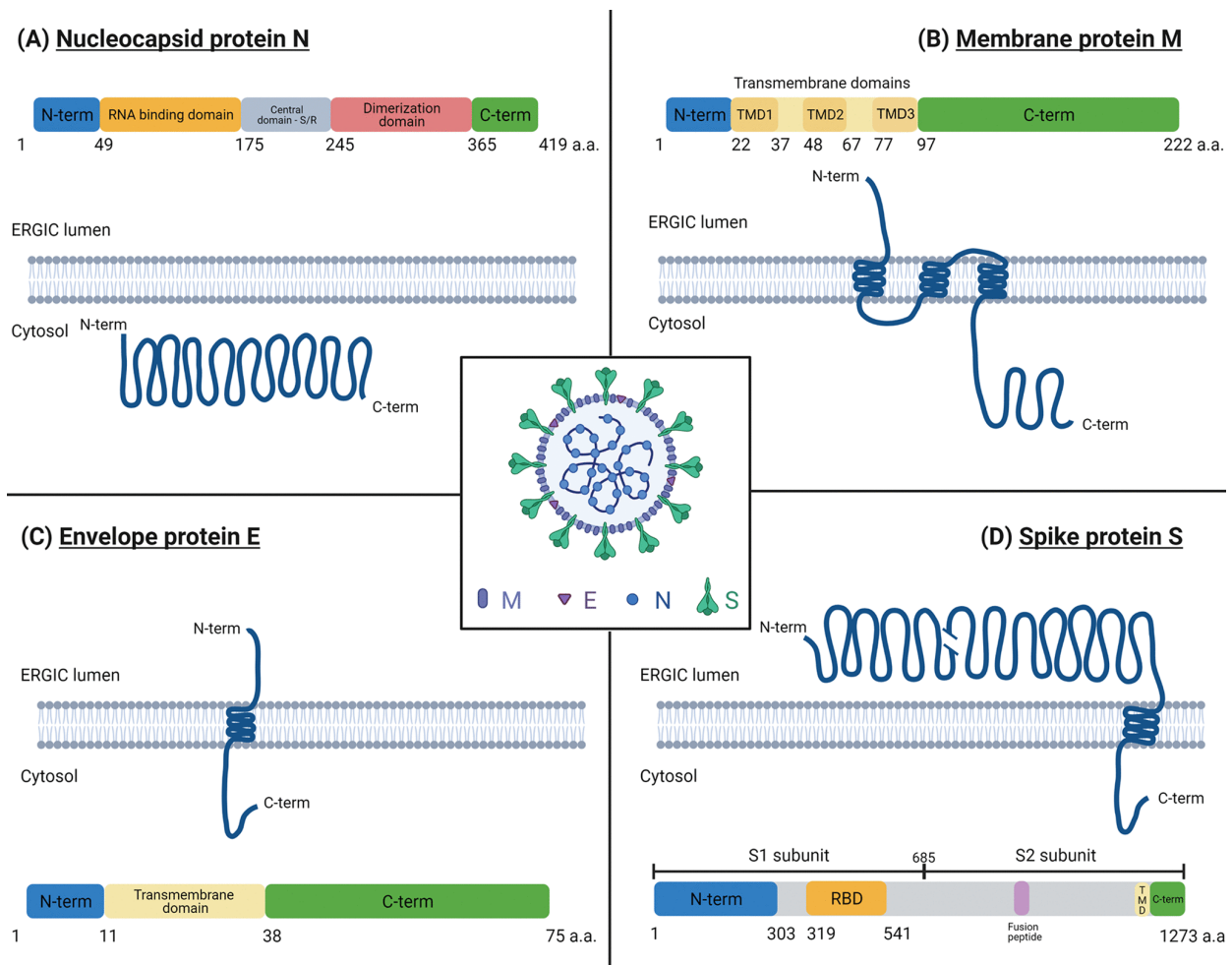


Imagen 6. Esquemas y topología de membrana de las proteínas estructurales SARS-CoV-2. Nucleoproteína N **(A)**, Membrana Proteína M **(B)**, Envoltura Proteína E **(C)**, Espiga Proteína S **(D)**. N-Término: Término N, C-Término: Término Carboxilo, ERGIC: compartimento intermedio retículo endoplasmático-Golgi, aa: aminoácidos, SR: serina / arginina, TMD: Dominio Transmembrana, RBD: Dominio de unión al receptor. Al centro se encuentra la partícula viral con la ubicación esquemática de las proteínas virales M, N, E y S. (Tomado de Bracquemond y Muriaux, 2021)

1.3 Replicación

El virión de SARS-CoV-2 se une a la célula hospedera mediante la interacción de la proteína S con su receptor, la proteína ECA2, la cual es abundante en el tejido respiratorio, desde el superior, como el de la cavidad nasal y bucal, hasta el inferior, principalmente en los alveolos pulmonares. El virus ingresa a la célula mediante endocitosis (Santos et al., 2020). Una vez que el virus ha ingresado a la célula huésped, éste inicia el proceso de replicación; el genoma del virus contiene

un gran gen replicasa que dará lugar a proteínas no estructurales (Nsp's), seguido de genes estructurales y accesorios (Llaveta y Arandia, 2020).

1.3.1 Enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2)

La entrada en las células huésped es el primer paso de la infección viral. Una glicoproteína de punta en la envoltura viral del coronavirus puede unirse a receptores específicos en la membrana de las células huésped. Zhou y colaboradores (2020) mostraron que el SARS-CoV-2 puede ingresar a las células que expresan ECA2, pero no a las células sin ECA2 o las células que expresan otros receptores de coronavirus, como la aminopeptidasa N y la dipeptidil peptidasa 4 (DPP4), lo que confirma que ECA2 es el receptor celular para SARS-CoV-2 (Ni et al., 2020). La ECA2 es una proteína de la membrana plasmática, con dos dominios, una carboxipeptidasa con homología con ECA en el extremo N-terminal con un sitio activo (HEMGH) y un dominio homólogo de colectrina en el extremo C-terminal con un dominio transmembrana (Imagen 7), que en el tejido pulmonar humano se encuentra expresada en las células alveolares tipo I y II, células epiteliales, fibroblastos, células endoteliales y macrófagos. Aunque, el 83% de esta expresión fue localizada en las células alveolares tipo II. Como ya lo habíamos mencionado, ECA2 es el receptor funcional para el SARS-CoV-2, por lo tanto, la principal célula afectada por este virus en el pulmón es el neumocito tipo II del alveolo, donde el virus se replica, lo que ocasionaría dificultad respiratoria y aumento en la mortalidad. No obstante, no es el único tejido donde se localiza la ECA2, ya que se ha encontrado en los miocitos ventriculares, las arterias coronarias, los hepatocitos, las células del túbulo contorneado distal, proximal y el glomérulo, los islotes pancreáticos, las células parietales gástricas, las células epiteliales del intestino delgado y las neuronas del sistema nervioso central, entre otros.

Una vez que el virus alcanza el sistema circulatorio, después de replicarse en el neumocito tipo II, infectará a otros órganos que expresan ECA2, pudiendo generar falla orgánica múltiple (Montaño y Flores, 2020).

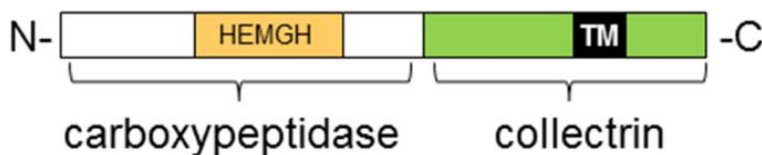


Imagen 7. Estructura de ECA2 con dos dominios, una carboxipeptidasa con homología con ECA en el extremo N-terminal con un sitio activo (HEMGH) y un dominio homólogo de colectrina en el extremo C-terminal con un dominio transmembrana (TM)

1.3.2 Ingreso a la célula: Proteína S y ECA2

La proteína S posee dos subunidades funcionales: S1 (N-terminal) y S2 (C-terminal) mencionadas anteriormente; la primera media la unión del virus a la membrana de la célula huésped reconociendo un receptor en la célula afín, mientras que la segunda favorece la fusión de las dos membranas celulares y está implicada a la entrada viral (Llaveta y Arandia, 2020). Esta proteína gracias al RBD del dominio S1 (por las siglas en inglés de *Receptor Binding Domain*), aumenta la actividad proteolítica y mejora la función enzimática de ECA2. Después se produce la escisión proteolítica de ambos dominios funcionales, es decir de S1 y S2, gracias a la acción de la furina, la proteasa transmembranal de serina tipo 2 (TMPRSS2) y la ECA2. Este proceso sucede específicamente en el sitio de la proteasa S1/S2 que por motivos de ubicación se refiere a los límites entre ambos dominios. Esto permite que la proteína de la espícula esté apta para invadir la célula. Por último, se produce la fusión de las membranas del virus y de la célula diana, gracias a la previa escisión y capacitación que expone el extremo amino-terminal o N-terminal de la subunidad S1 ya que es el segmento específico de fijación a la célula huésped, así como de la subunidad S2 es el extremo carboxilo-terminal o C-terminal que se adhiere a la membrana para así

permitir el paso del ARN viral. Por lo tanto, el papel de la proteína ECA2 es fundamental para que se inicie el proceso de infección y este depende fundamentalmente de la acción receptora de esta proteína que funciona como un complemento perfecto. Es decir, la ECA2 potencia la actividad infecciosa del virus cuando el dominio RBD de S1 se une a la misma y la proteína de la espícula mejora la función enzimática de ECA2 (Imagen 8). Esta complementariedad influye en la patogénesis de los distintos síndromes, como el síndrome de insuficiencia orgánica múltiple (Díaz et al., 2021).

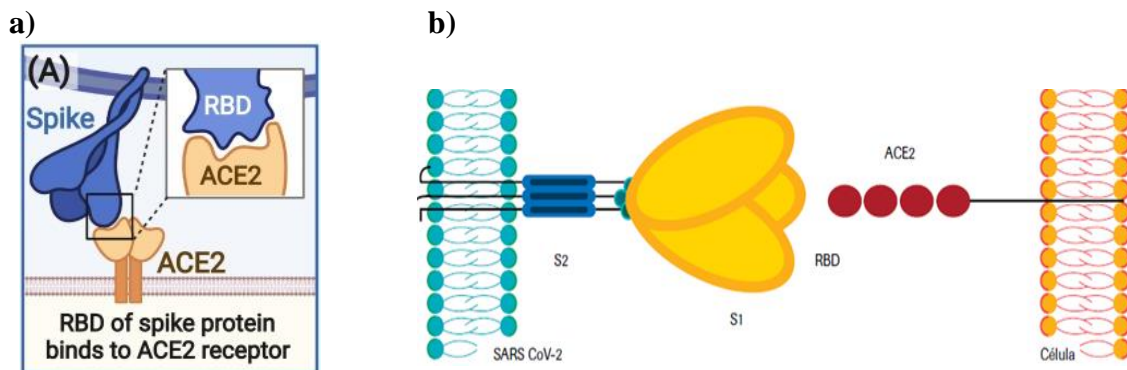


Imagen 8. Imágenes ilustrativas de la unión entre la proteína S (espícula) a), y ECA2 (Enzima convertidora de angiotensina 2) b).

1.3.2.1 Neuropilina 1 (NRP1): un nuevo factor de entrada para la infección por SARS-CoV-2

El proceso de unión viral e invasión de células humanas se produjo utilizando diferentes receptores celulares. Hasta ahora, varios estudios sobre la entrada del SARS-CoV-2 se han realizado principalmente en ECA2 y han confirmado que la proteína S del SARS-CoV-2 utiliza ECA2. A pesar de estos mecanismos de entrada, no se entendió claramente porqué el tropismo tisular del SARS-CoV-2 varía más de lo que se espera de la interacción virus-célula huésped a través del receptor ECA2, y porqué el SARS-CoV-2 infecta fácilmente tejidos distintos al sistema respiratorio, como el cerebro, el corazón y otros tejidos con baja o nula expresión ECA2. Esto

planteó la posibilidad de que se requieran otros factores del huésped para facilitar las interacciones virus-célula huésped en células con bajo nivel de proteína ECA2. En un estudio innovador realizado por Daly y colaboradores (2020), así como un estudio basado en la genética por Cantuti-Castelvetri y Cols (2020) y Li y Buck (2021), identificaron un nuevo receptor llamado NRP1 que potencialmente responde la pregunta desconcertante, ¿Qué hace que el SARS-CoV-2 sea altamente infecciosos y capaz de propagarse rápidamente en las células humanas? (Abebe et al., 2021).

1.3.2.1.1 Estructura de Neuropilina 1 (NRP1)

NRP1, anteriormente conocida como proteína A5, es una proteína heptamérica transmembrana multifuncional no tirosina quinasa de 120-140 kDa con una secuencia ATWLPPR que consta de 923 aminoácidos. NRP1 comprende un gran dominio extracelular N-terminal, un dominio transmembranal que abarca la membrana plasmática relativamente muy pequeño y una cola citoplasmática corta en el lado interno de la membrana celular. El dominio extracelular, a su vez, consta de tres subdominios diferentes, a saber, los subdominios A, B y C (Imagen 9) (Abebe et al., 2021).

a)

b)

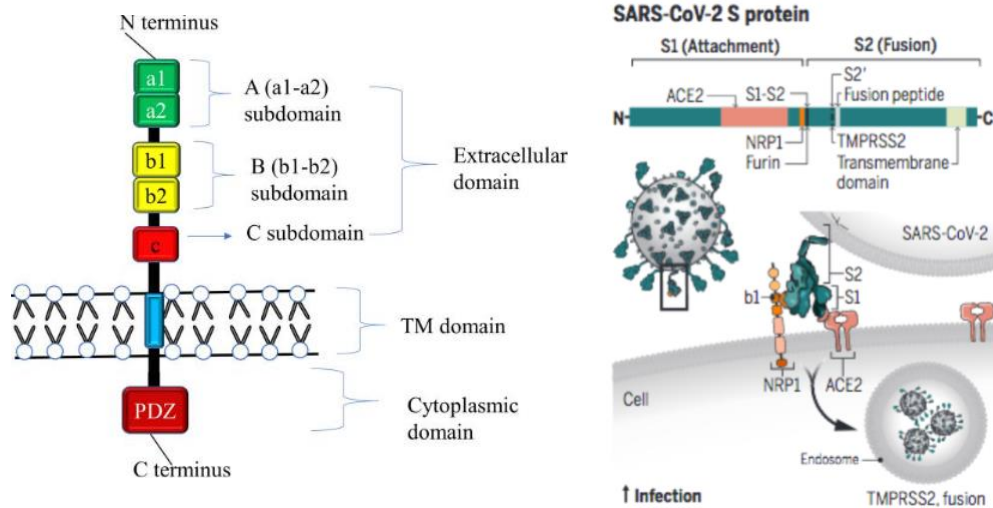


Imagen 9. a) Diagrama esquemático de la estructura NRP1. Contiene un gran dominio extracelular N-terminal que comprende los subdominios A (a1 y a2), B (b1 y b2) y C, un dominio TM muy pequeño de un solo paso que abarca la membrana plasmática y un dominio citoplásmico corto en el lado interno de la membrana celular que posee un motivo de unión PDZ que puede interactuar con diversas proteínas. **b)** Diagrama de la unión entre la proteína S y ECA2. La Neuropilina-1 se une a la proteína espiga procesada con furina de SARS-CoV-2 para promover la entrada del virus (Tomado de Abebe et al., 2021 y de Kielian, 2020).

1.3.3 Replicación de SARS-CoV-2

Cuando la glicoproteína espiga (S) de SARS-CoV-2 se une al receptor ECA2, el complejo resultante es procesado proteolíticamente por la proteasa transmembrana tipo 2 (TMPRSS2, por sus siglas en inglés), lo que conduce a la escisión de ECA2 y a la activación de la glicoproteína espiga (S), iniciando así el proceso de unión y fusión del virus con la membrana celular, finalizando con la entrada del virus a la célula hospedero (Imagen 10) (Marín, 2020).

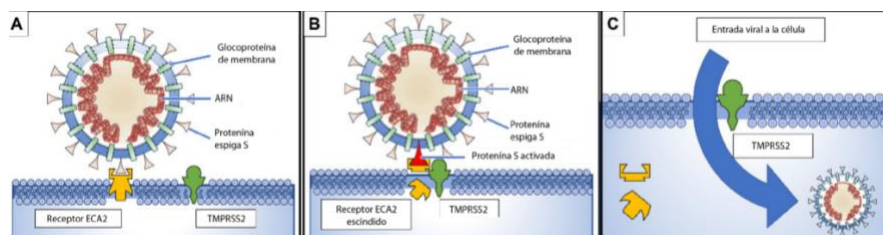


Imagen 10. (A) Las proteínas espiga S en la superficie del coronavirus se unen a los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2) en la superficie de la célula diana; **(B)** La serina proteasa transmembrana de tipo II (TMPRSS2) se une y escinde el receptor ECA-2. En el proceso, la proteína espiga S se activa; **(C)** La proteína

ECA-2 escindida y la proteína espiga S activada facilitan la entrada viral. La expresión de TMPRSS2 aumenta la captación celular del coronavirus. (Tomado de Marín, 2020)

Después de la fusión de membranas, el ARNg (guía) del SARS-CoV-2 se libera en el citosol. De manera similar a todos los virus de ARN de cadena positiva de eucariotas, la replicación del SARS-CoV-2 ocurre completamente en el citoplasma. El ARNg del SARS-CoV-2 primero recluta los ribosomas del huésped y sirve como mRNA para la traducción de los dos grandes ORF (por sus siglas en inglés *Open Reading Frames*) de replicasa ORF1a y ORF1b, que constituyen aproximadamente las tres cuartas partes del genoma. Las poliproteínas de replicasa colineales pp1a y pp1ab amino-terminal (N-terminal) resultantes tienen 4,405 y 7,096 aminoácidos de longitud, respectivamente. Se liberan dieciséis proteínas no estructurales maduras de pp1a y pp1ab. pp1a produce nsp1 a nsp11, mientras que pp1ab se divide en nsp1 a nsp10 y nsp12 a nsp16. La nsp1 liberada rápidamente interviene en el cierre de la traducción de los ARNm del huésped, mientras que las otras proteínas no estructurales forman complejos de proteínas, aún por determinar definitivamente, que participan en la síntesis de ARN viral, así como la replicación y complejos de transcripción (Malone et al., 2022).

1.4 Patogénesis

1.4.1 SARS-CoV-2 y síndrome de dificultad respiratoria aguda severa

SARS-CoV-2 ingresa a los neumocitos tipo II en humanos a través del receptor ECA2, después inicia el proceso de replicación descrito anteriormente. Se han realizado estudios en los que con muestras de biopsia de tejido pulmonar en pacientes con COVID-19 han demostrado la presencia de daño alveolar difuso con la formación de membranas hialinas, presencia de células mononucleares y macrófagos infiltrando espacios aéreos con un engrosamiento difuso de la pared

alveolar. También se han observado partículas virales en neumocitos tipo II mediante microscopía electrónica. Estas alteraciones patológicas descritas pueden llevar al paciente a un síndrome de dificultad respiratoria aguda severa (SDRA), caracterizado por hipoxemia severa, aparición aguda de infiltrado bilateral que ha sido descrito en patrón de “vidrio esmerilado” en las placas radiográficas, y edema pulmonar que no se explica por sobrecarga de líquidos ni insuficiencia cardiaca (Llaveta y Arandia, 2020) (Imagen 11).

1.4.2 SARS-CoV-2 y el efecto de la infección sobre el sistema cardiovascular

Las principales complicaciones y la principal causa de muerte en pacientes con COVID-19 son eventos tromboticos, tromboembolismo venoso o coagulación intravascular diseminada. Las bases fisiopatológicas de esto se deben a la existencia de circuitos de retroalimentación entre la enfermedad preexistente y el cuadro clínico producido por la infección. Por un lado, la COVID-19 cursa con importantes alteraciones hematológicas, algunas típicamente asociadas a la respuesta antiviral, como ser la leucopenia (presente en el 80% de los pacientes internados), trombocitopenia (30%), y otras muy probablemente relacionadas a la respuesta inmune asociada como el incremento de citocinas inflamatorias IL-6, IL-2, IL-7, interferón- γ , TNF- α y la presencia en sangre de niveles elevados de marcadores de riesgo tromboticos, proteína C reactiva, dímero D, procalcitonina, por citar ejemplos (Manta et al., 2022) (Imagen 11).

1.4.3 SARS-CoV-2 y coagulopatía

La coagulopatía es una característica común de la infección por SARS-CoV-2, suele estar caracterizada por incremento de dímero D y fibrina como hallazgo común en la analítica. El dímero D es el producto final de la degradación de fibrina que sirve como indicador serológico de la activación de la coagulación y del sistema fibrinolítico. En pacientes con COVID-19 grave se ha

descrito que existe una lesión local directa vascular y endotelial que produce formación de coágulos microvasculares y angiopatía; también existe un estado de hipercoagulabilidad con hiperfibrinogenemia y la posibilidad de trombosis de grandes vasos o secuelas, tromboembolias importantes, incluida la tromboembolia pulmonar (TEP), que se reporta hasta en el 20% a 30 % de los pacientes de unidades de cuidados intensivos (Llaveta y Arandia, 2020) (Imagen 11).

1.4.4 SARS-CoV-2 y efecto de la infección sobre el sistema digestivo

Aproximadamente el 20% de los pacientes que cursan la enfermedad presentan síntomas gastrointestinales como náusea, vómito y diarrea, este porcentaje sube al 50% en pacientes hospitalizados. El material genético del virus es detectable en heces de pacientes infectados, incluso asintomáticos y hay evidencia concluyente de que la expresión de ECA2 en el epitelio intestinal es la más alta del cuerpo. La infección directa de los enterocitos es la responsable de que los pacientes más graves presenten síntomas similares a enfermedades inflamatorias intestinales como pueden ser síndrome del colon irritable, enfermedad de Crohn, entre otras, incluyendo la presencia incrementada de biomarcadores de “rotura” de la permeabilidad intestinal como un aumento de las células TH17 productoras de IL-17 y una alta toxicidad de las células T CD8+ en la sangre periférica, que se cree que tienen un papel importante en la tormenta de citocinas. Por lo tanto, las características proinflamatorias que vemos en el pulmón parecen estar también presentes en el intestino de pacientes graves (Manta et al., 2022) (Imagen 11).

1.4.5 SARS-CoV-2 y alteraciones neurológicas

Se han descrito manifestaciones neurológicas características en algunos pacientes con COVID-19, lo que indica que el SARS-CoV-2 podría representar un patógeno oportunista subestimado del cerebro. De hecho, se han utilizado varias técnicas como la inmunohistoquímica, la microscopia

electrónica y técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y se ha detectado la presencia de coronavirus en el cerebro. Se postulan como posibles rutas de ingreso de SARS-CoV-2 hacia el sistema nervioso central (SNC): la transferencia transináptica en neuronas infectadas, a través del nervio olfatorio, la vía linfática y a través la barrera hematoencefálica. Se cree que existe un transporte axonal retrógrado de SARS-CoV (Llaveta y Arandia, 2020) (Imagen 11).

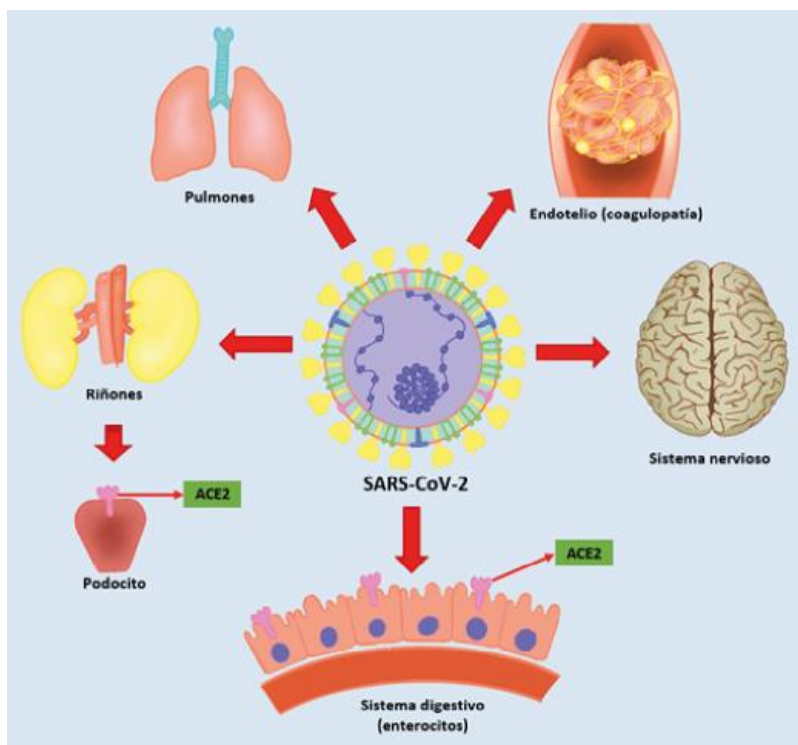


Imagen 11. Infección primaria y evolución de COVID-19. Se evidencian múltiples órganos que pueden ser afectados por SARS-CoV-2, debido a la presencia de receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) en distintos órganos, incluyendo pulmones, riñones, neuronas y enterocitos entre otros. (Tomado de Llaveta y Arandia, 2020)

2. Tipo de Coronavirus

El virus del síndrome respiratorio agudo severo tipo-2 (SARS-CoV-2), se ubica taxonómicamente en la familia *Coronaviridae*. Esta familia se subdivide en cuatro géneros: *Alphacoronavirus*,

Betacoronavirus, *Gammacoronavirus* y *Deltacoronavirus*. Muchos coronavirus de los cuatro géneros mencionados son causantes de enfermedades en animales domésticos, por lo tanto, son principalmente de interés veterinario. Los coronavirus de importancia médica conocidos hasta hoy son siete, y pertenecen a uno de los dos primeros géneros mencionados (*Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*) (Tabla 1). Desde el punto de vista ecoepidemiológico se pueden clasificar en dos grupos: coronavirus adquiridos en la comunidad (o coronavirus humanos, HCoV) y coronavirus zoonóticos (Díaz y Toro, 2020) (Imagen 12).

Tabla 1. Clasificación de los coronavirus de importancia en la salud humana
Adquiridos en la comunidad (asociados con enfermedad respiratoria leve)
HCoV 229E
HCoV OC43
HCoV NL63
HCoV HKU-1
Zoonóticos (asociados con enfermedad respiratoria grave)
SARS-CoV Coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS)
MERS-CoV Coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS)
SARS Cov-2 Coronavirus de COVID-19
CoV: Coronavirus, HCoV: Coronavirus humano

(Tomado de Díaz y Toro, 2020)

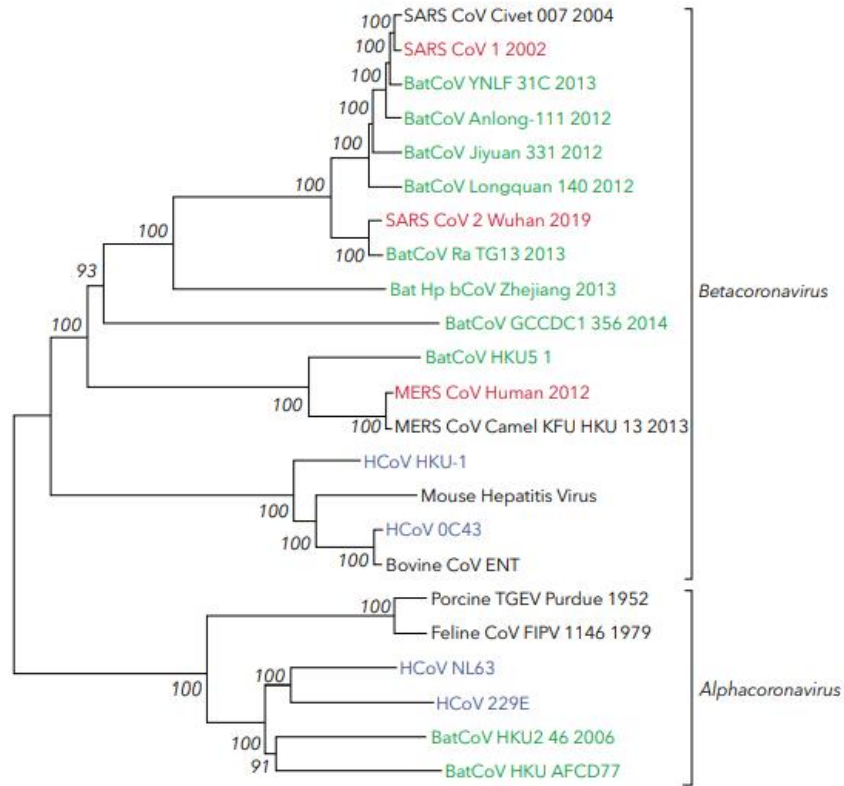


Imagen 12. Árbol filogenético de los coronavirus de importancia médica y otros coronavirus animales. Los coronavirus humanos (HCoV) adquiridos en la comunidad se muestran en azul, los coronavirus zoonóticos en rojo, los encontrados en murciélagos en verde, y otros coronavirus de animales en negro. Los números cerca a los nodos del árbol corresponden al soporte estadístico. (Tomado de Díaz y Toro, 2020)

2.1 Linajes

Se ha descrito un sistema de nomenclatura dinámica para el SARS-CoV-2 para facilitar la epidemiología en tiempo real que revela vínculos entre brotes mundiales que comparten genomas virales similares. En la raíz de la filogenia del SARS-CoV-2 hay dos linajes denominados A y B (Chew et al., 2021).

3. Clasificación de las variantes de SARS-CoV-2

Desde la aparición del SARS-CoV-2 en 2019, hemos sido testigos de la evolución del virus, con la aparición de nuevas variantes que poseen mayor capacidad de transmisión, mayor habilidad de

escapar a la inmunidad y mayor letalidad. Estas variantes surgen a partir de una mutación en el virus. Una mutación es un cambio específico en la secuencia de nucleótidos en el material genético de un organismo y aquel que contenga una o más de estas mutaciones respecto a su secuencia genética original es denominado “variante”, éstas a su vez pueden agruparse en clados diferenciados que adoptan una nomenclatura particular según el sistema de clasificación (Aguilar et al., 2021).

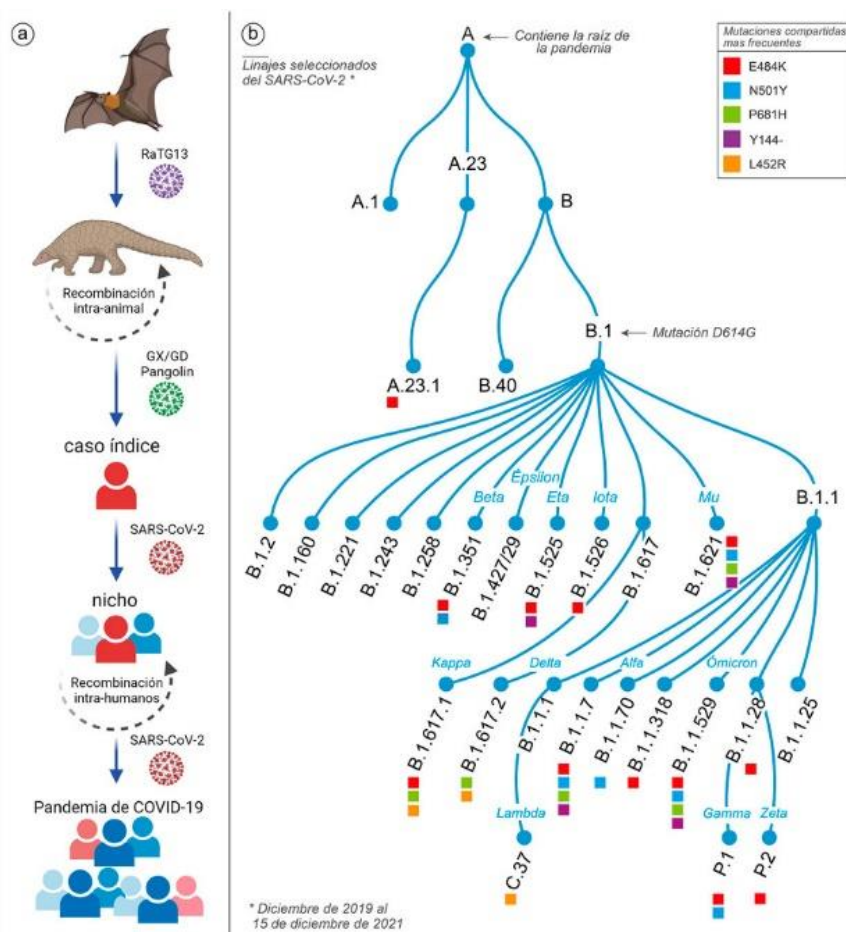



Imagen 13 a) Probable origen del SARS-CoV-2. **b)** Evolución del SARS-CoV-2 en linajes según la nomenclatura Pango y mutaciones compartidas más frecuentes. (Tomado de Rómulo et al., 2021)

El Instituto Nacional de Salud, y la Administración de Alimentos y Medicamentos (NIH y FDA, por sus siglas en inglés, respectivamente); clasificaron en tres tipos las variantes del SARS-CoV-

2 con el objetivo de monitorear su potencial impacto en la salud pública: Variantes de interés (VOI), Variantes de preocupación (VOC) y Variantes con grandes consecuencias (VOHC) (Chew et al., 2021). En la tabla 2 se muestra una breve descripción de cada linaje y las mutaciones con mayor impacto biológico.

Tabla 2. VARIANTES DE PREOCUPACIÓN (VOC)			
Linaje	Mutaciones en la proteína Spike	Mutaciones con efectos biológicos potenciales	Virulencia
Variante Alpha (linaje B.1.1.7 y Q)  Reino Unido 2020	8	N501Y, P681H	Estas variantes poseen una mayor transmisibilidad, casos más graves de enfermedad, reducción significativa en la neutralización por los anticuerpos generados durante una infección anterior o la vacunación, menor efectividad de los tratamientos o las vacunas, o fallas de detección de diagnóstico. (Chew et al., 2021)
Variante Beta (linaje B.1.35 y descendientes)  Sudáfrica 2020	9	K417N, E484K, N501Y, D614G	
Variante Gamma (linaje P.1 y descendientes)  Brasil 2020	10	K417N, E484K, N501Y, D614G	
Variante Delta (linaje B.1.1.529)  India 2020	10	L452R, T478K, D614G y P681R	
VARIANTES DE INTERES (VDI)			
Variante Epsilon (linaje B. 1. 43)  USA 2020	6	L452R, D614G, S13I W152C, L452R, D614G	Según la OMS, estos virus tienen un genoma que contiene mutaciones de implicaciones fenotípicas respecto al aislado de referencia, es causa de transmisión comunitaria o de múltiples grupos y
Variante Eta (B.1.52)  Filipinas 2021	5	A67V E484K D614G Q677H F888L	
Variante Iota (B.1.53)  USA 2021	12	D80G F157S L452R D614G T791I T859N D950H T95I D253G S477N E484K A701V	

Variante Kappa (B.1.617.1)  India 2020	3	E484k, P681R, L425R	ha sido detectada en múltiples países. Evidencia de una mayor proporción de casos o brotes únicos. (Aguilar et al., 2021)
Variante Mu (B.1.621, B.1.621.1)  Colombia 2021	6	Y144T, Y145S, R346K, E484K, N501Y y P681H	
Variante Zeta (P.2)  Brasil 2020	3	E484K, D614G y V1176F	

Variantes con grandes consecuencias (VOHC)

Variante Ómicron (B.1.1.529) Varios países 2021	37	R203K y G204R	La variante Ómicron presenta 37 mutaciones en la proteína spike(S), de las cuales 26 son únicas de variante y el resto son compartidas con las variantes Alfa, Beta y Gamma; las mismas que le permiten mayor transmisibilidad afinidad de unión viral y escape inmunológico (Aguilar et al., 2021)
---	----	---------------	---

3.1 Ómicron a nivel mundial

El día 26 de noviembre del año 2021, la Organización Mundial de la Salud (OMS), a través del consejo de científicos que forman parte de su grupo de Asesoramiento Técnico, designó a la cepa conocida como B.1.1.529 como una variante de preocupación (VOC) y le dio la denominación Ómicron; con ello, se convertía en la quinta variante de preocupación en la lista junto a las variantes alfa, beta, gamma y delta. La variante ómicron apareció por primera vez en Botsuana y se extendió por varios países africanos con una mayor extensión en Sudáfrica. Esta variante alberga

un gran número de mutaciones que se manifiestan inclusive en otras variantes (Centeno y Sotelo, 2021).

Al 15 de diciembre de 2021, la variante Ómicron ya había aparecido en alrededor de 77 países, y la mayoría de los casos provenían del Reino Unido, Sudáfrica y los Estados Unidos. En el Reino Unido se presentó el mayor número de secuencias variantes de Ómicron, es decir 2955, seguido de Sudáfrica (900), de los EE. UU. (241), Dinamarca (184) y Alemania (102). En la Tabla 3 se muestran el resto de países y las secuencias variantes de Ómicron (Thakur y Ratho, 2021).

Tabla 3. Número de secuencia de variantes de Ómicron en distintos países

<i>Países</i>	Número de secuencias variantes de Ómicron
<i>Australia</i>	99
<i>Bélgica</i>	91
<i>Botswana</i>	79
<i>Israel</i>	67
<i>Suiza</i>	64
<i>Países bajos</i>	64
<i>Canadá</i>	55
<i>Francia</i>	55
<i>España</i>	51
<i>Ghana</i>	39
<i>Noruega</i>	32
<i>Portugal</i>	23
<i>Hong Kong</i>	18
<i>Suecia, Austria, Namibia</i>	17
<i>Italia</i>	16
<i>Singapur</i>	13
<i>Gibraltar, Nigeria</i>	11
<i>Brasil</i>	9
<i>Corea del sur</i>	9
<i>Japón, Senegal</i>	7
<i>Irlanda</i>	6
<i>República Checa</i>	5
<i>Líbano y Jordania</i>	4
<i>Tailandia, Finlandia, Malawi, México, Eslovaquia</i>	3
<i>Nepal, Sris Lanka, Rusia, Rumania, Bangladesh, Croacia</i>	2
<i>Puerto Rico, Trinidad y Tobago, Liechtenstein, Pakistán, Luxemburgo, Argentina, Grecia, Turquía, Maldivas, Malasia, Camboya</i>	1

Diversos grupos de investigadores, han encontrado que, tanto en ensayos *in vitro* como estudios en la población afectada por la variante, la gran cantidad de mutaciones de Ómicron generan cambios significativos en la sensibilidad de neutralización contra el SARS-CoV-2 mucho mayor que lo visto en las variantes anteriores como Beta y Delta; esto significa que Ómicron puede evadir la inmunidad desarrollada de infecciones pasadas. Dado que los títulos de anticuerpos neutralizantes tanto de la vacunación como de la infección natural por SARS-CoV-2 disminuyen gradualmente durante un periodo de ocho meses, la evasión del sistema inmunológico de la nueva variante de Ómicron puede empeorar la situación, extendiéndose rápidamente por todo el mundo (Dirección de Epidemiología y Demografía, 2021).

Con los datos antes mencionados, podemos decir que se trata de una variante menos patógena pero muy transmisible, que muy probablemente transita el camino hacia la endemidad, además, se observa que la vacunación no detiene la transmisión comunitaria del virus. En los países con altos porcentajes de vacunación como España, la principal fuente de contagio son los sujetos vacunados, sencillamente porque son la inmensa mayoría y la variante Ómicron elude considerablemente la inmunidad previa (vacunal o natural) (Miñana, 2022). Las mutaciones en Nsp 12-RdRp y Nsp14-Exo virales confieren una mayor tasa de mutación en la variante Ómicron. Mediante la mutación y la adaptación, las variantes pueden evadir eficazmente la inmunidad del huésped, lo que da lugar a una infección prolongada y a la propagación del virus a otras personas (Centeno y Sotelo, 2021).

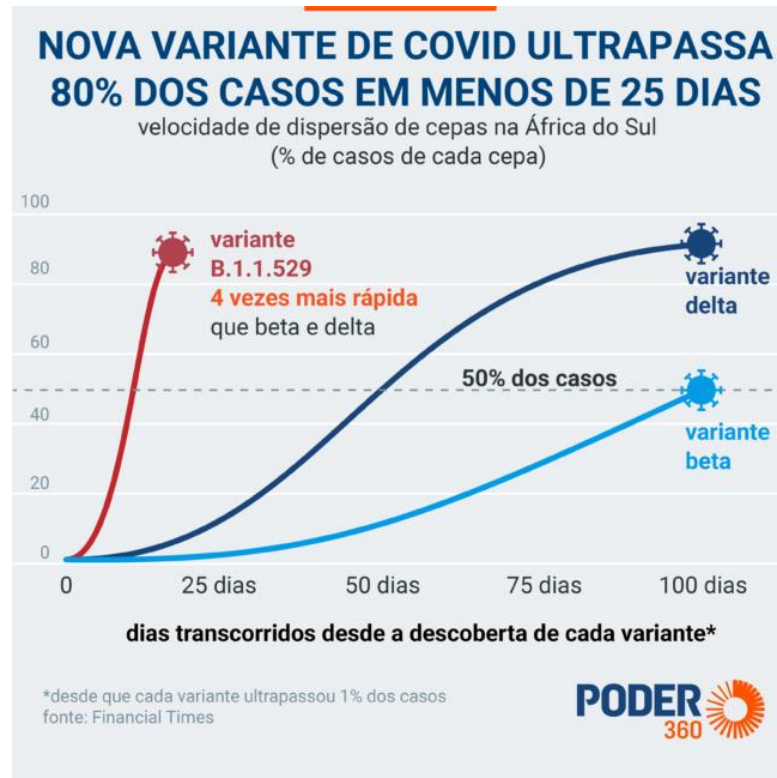


Imagem 14. Nueva variante de COVID.19, supera el 80% de los casos en menos de 25 días. Se muestra el incremento de las 3 variantes de SARS-CoV-2 en donde se observa lo rápido de la variante ómicron. (Tomado de <https://www.poder360.com.br/internacional/reino-unido-confirma-2-casos-da-variante-omicron-do-coronavirus>)

3.2 Ómicron en México

A principios de noviembre de 2021, México ya había dejado atrás la tercera ola de la enfermedad por COVID-19 desencadenada por la variante Delta. Sin embargo, a finales de ese mismo año, la variante Ómicron fue incrementando su presencia, lo que provocó una cuarta ola caracterizada por un alto número de casos. En menos de dos semanas, esta cuarta ola ya había alcanzado el máximo de casos registrados durante la tercera, y dos semanas después los casos aumentaron en más de un 200%, con la cual, esta cuarta ola de COVID-19 alcanzó su punto máximo. Las muertes observadas durante esta cuarta ola fueron menores en comparación con las reportadas durante la tercera, que también tuvo menos muertes en comparación con la segunda. Así, aunque el número de casos nuevos diarios aumentó por cada ola, el número de muertes también disminuyó. Algunos estudios

sugirieron que las vacunas no podían prevenir nuevas infecciones, sin embargo, el riesgo de enfermedad grave, hospitalización y muerte disminuyó en personas vacunadas. Por lo tanto, fue de suma importancia el aumentar las coberturas de vacunación y la dosis de refuerzo para fortalecer la respuesta inmune contra este virus. La variante Ómicron tuvo un gran incremento en los casos de contagios, pero disminuyendo el número de decesos (De la Cruz y Álvarez, 2022).

VII. Discusión

El virus SARS-CoV-2 corresponde a un betacoronavirus que se consideró un virus emergente en la población mundial, del cual se estima que su lugar de aparición fue en Wuhan, una provincia de Hubei, en China; y que tiene un origen de tipo zoonótico de una especie de pangolín (*Manis javanica*). Esto se puede deber, entre otros factores, a que los humanos invaden cada vez más zonas no exploradas donde hay especies silvestres con las que antes raramente tenían contacto. Algunos de estos animales son atrapados con propósitos comerciales, por ejemplo, para su uso como alimento, como parte de remedios de la medicina tradicional o como mascotas. Ha sido de suma importancia el conocer su lugar de origen y la identificación del hospedero intermediario, con la finalidad de comprender el origen de la emergencia y también para prevenir eventos epidémicos similares en un futuro. Con esta crisis sanitaria, se ha vuelto primordial la identificación de virus en animales de vida silvestre.

El conocer y entender la estructura y replicación del virus resulta esencial para conocer aspectos patológicos del mismo. Una comprensión suficiente de las diferencias entre las proteínas estructurales y no estructurales entre los SARS-CoV-2 y otros coronavirus logró ayudar al desarrollo de terapias para la infección. Cabe mencionar que los componentes o mecanismos de infección más importantes son las proteínas S y Neuropilina, la cuales tiene la función de unir y fusionar al virus con las células hospederas. La amplia distribución de la proteína S en los tejidos

humanos, explica la capacidad del virus de multiplicarse y su alta patogénesis en el sistema respiratorio, cardiovascular, digestivo y neurológico, provocando también coagulopatías.

Justo cuando varios países del mundo estaban dejando atrás la ola provocada por la variante Delta del síndrome respiratorio agudo severo Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), a finales del año 2021 surgió la variante Ómicron como una VOC. Debido a la gran cantidad de mutaciones, ésta generó cambios significativos en la sensibilidad de neutralización, indicando que podría evadir la inmunidad de infecciones pasadas, provocando que se extendiera rápidamente por todo el mundo.

En México, las variantes de importancia fueron Beta, Delta y Ómicron, esta última variante fue de gran interés debido a que en muy poco tiempo ya había alcanzado el máximo de casos registrados durante la tercera ola provocada por la variante Delta, logrando aumentar los casos en más de un 200%; sin embargo, las muertes observadas durante la cuarta ola fueron menores en comparación con las reportadas durante la tercera desencadenada por la variante Delta, así que a pesar de que el número de casos nuevos diarios aumentó por cada ola, el número de muertes también disminuyó. Por lo anterior podemos decir que se trató de una variante menos patogénica pero muy transmisible.

VIII. Conclusiones

La pandemia ocasionada por el virus del SAR-CoV-2 ocasionó millones de muertes a nivel mundial, a lo largo de la pandemia surgieron distintos tipos de variantes que generaron un impacto significativo, dentro de éstas variables se encuentra Ómicron del cual se realizó una investigación bibliográfica. La evidencia nos ha permitido entender que, si bien la variante Ómicron puede ser mucho más contagiosa que las variantes previas, parece no producir cuadros severos de la enfermedad, como se ha presentado en las variantes anteriores, entendiendo que dicha variante fue

de gran interés y preocupación por ser tan altamente transmisible; sin embargo, también se concluyó que presenta un menor índice de muertes a comparación con las variantes anteriores; no obstante, fue un evento que dejó marcada a cada una de las personas que enfrentamos la pandemia.

IX. Bibliografía

- Abebe, E. C., Ayele, T. M., Muche, Z. T., & Dejenie, T. A. (2021). Neuropilin 1: a novel entry factor for SARS-COV-2 infection and a potential therapeutic target. *Biologics: Targets & Therapy, Volume 15*, 143-152. <https://doi.org/10.2147/btt.s307352>
- Aguilar-Gamboa, F. R., Suclupe-Campos, D. O., Vega-Fernández, J. A., & Silva-Díaz, H. (2021). Diversidad genómica en SARS-COV-2: mutaciones y variantes. *Revista del cuerpo médico del HNAAA, 14*(4), 572-582. <https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2021.144.1465>
- Bracquemond, D., & Muriaux, D. (2021). Betacoronavirus assembly: Clues and perspectives for elucidating SARS-COV-2 particle formation and egress. *MBio, 12*(5). <https://doi.org/10.1128/mbio.02371-21>
- Cabanillas, E. R. L., Risco, A. O. L., Risco, K. B. L., Hoyos, G. L. L., Zavaleta, R. M. L., Del Rocío Luzuriaga Tirado, E., Blas, A. M. M., & Huamán-Saavedra, J. J. (2021). Molecular basis of COVID-19 pathogenesis and in silico studies of potential pharmacological treatment. *Revista de la Facultad de Medicina Humana, 21*(2), 417-432. <https://doi.org/10.25176/rfmh.v21i1.3327>
- Cano, F., Gajardo, M., & Freundlich, M. (2020a). Eje renina angiotensina, enzima convertidora de angiotensina 2 y coronavirus. *Revista chilena de pediatría, 91*(3), 330-338. <https://doi.org/10.32641/rchped.vi91i3.2548>
- Cantuti-Castelvetri, L., Ojha, R., Pedro, L. D., Djannatian, M., Franz, J., Kuivanen, S., Van Der Meer, F., Kallio, K., Kaya, T., Anastasina, M., Smura, T., Levanov, L., Szivoczka, L., Tobi, A., Kallio-Kokko, H., Österlund, P., Joensuu, M., Meunier, F. A., Butcher, S., Simons, M. (2020). Neuropilin-1 facilitates SARS-COV-2 cell entry and infectivity. *Science, 370*(6518), 856-860. <https://doi.org/10.1126/science.abd2985>
- Centeno, J. E. O., & Sotelo, R. N. G. (2022). La variante SARS-COV-2 Ómicron. *Revista ADM, 79*(1), 28-31. <https://doi.org/10.35366/103815>

- Centro Nacional de vacunación y enfermedades respiratorias (NCIRD), División de enfermedades virales (1 diciembre de 2021). *Clasificaciones y variantes del SARS-CoV-2*. Centros para el control y la prevención de enfermedades. Recuperado el día 8 de diciembre del 2021 de https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-classifications.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fvariants%2Fvariant-info.html.
- Chew, R. M. W., Ramírez, J. B. D., Velázquez, X. V., Maldonado, L. A. C., Osorno, Z. R. G., Medina, L. Á. P., Velázquez, I. O. R., Vilchis, H. J., Bautista, D. G., Martínez, E. E. M., Aguilar, J. E. C., Salgado, A. X. C., Fernández, J. A. M., Martínez, L. M. V., González, Y. V., Ambrocio, A. H. Á., Carbajal, P. B., & León, M. L. G. (2021). Caracterización genómica y variantes del virus SARS-COV-2. *Acta médica grupo ángeles*, 19(3), 445-456. <https://doi.org/10.35366/101743>
- Cortés, M. E. (2020). Coronavirus zoonótico SARS-COV-2: La búsqueda del misterioso hospedero intermediario. *Revista Médica Herediana*, 31(2), 138-140. <https://doi.org/10.20453/rmh.v31i2.3781>
- Dabanch, J. (2021). Emergencia de sars-cov-2. Aspectos básicos sobre su origen, epidemiología, estructura y patogenia para clínicos. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 32(1), 14-19. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2020.12.003>
- Daly, J. L., Simonetti, B., Klein, K., Chen, K., Williamson, M. K., Antón-Plágaro, C., Shoemark, D. K., Simón-Gracia, L., Bauer, M., Hollandi, R., Greber, U. F., Horváth, P., Sessions, R. B., Helenius, A., Hiscox, J. A., Teesalu, T., Matthews, D. A., Davidson, A. D., Collins, B. M., . . . Yamauchi, Y. (2020). Neuropilin-1 is a host factor for SARS-COV-2 infection. *Science*, 370(6518), 861-865. <https://doi.org/10.1126/science.abd3072>
- De La Cruz Hernández, S. I., & Álvarez-Contreras, A. K. (2022). Omicron variant in Mexico: the fourth COVID-19 wave. *Disaster Medicine and Public Health Preparedness*, 16(6), 2260-2261. <https://doi.org/10.1017/dmp.2022.160>
- Díaz-Castrillón, F. J., & Toro-Montoya, A. I. (2020a). SARS-COV-2/COVID-19: El virus, la enfermedad y la pandemia. *Medicina y Laboratorio*, 24(3), 183-205. <https://doi.org/10.36384/01232576.268>

- Díaz, M., Sánchez, R., Matute, T., Llumiquinga, A., et al. Spike protein of the SARS-CoV-2 virus and its relationship with the angiotensin-converting enzyme-2. *Revista información científica*, 100(5)
- Dirección de Epidemiología y Demografía, Variante Ómicron (B.1.1.529) del SARS-CoV-2, *Universidad Central de Venezuela*, 2021
- Dolan, K. A., Dutta, M., Kern, D., Kotecha, A., Voth, G. A., & Brohawn, S. G. (2022). Structure of SARS-COV-2 M protein in lipid nanodiscs. *eLife*, 11. <https://doi.org/10.7554/elife.81702>
- Fernández-Camargo, D. A., & Morales-Buenrostro, L. E. (2020). Biología del SARS-CoV-2. *Revista mexicana de trasplantes*, 9(S2), 139-148. <https://doi.org/10.35366/94503>
- Kielian, M. (2020). Enhancing host cell infection by SARS-COV-2. *Science*, 370(6518), 765-766. <https://doi.org/10.1126/science.abf0732>
- Li, Z., & Buck, M. (2021). Neuropilin-1 assists SARS-COV-2 infection by stimulating the separation of spike protein domains S1 and S2. *bioRxiv (Cold Spring Harbor Laboratory)*. <https://doi.org/10.1101/2021.01.06.425627>
- Llaveta, G. A., & Arandia-Guzmán, J. (2020). SARS-COV-2: estructura, replicación y mecanismos fisiopatológicos relacionados con COVID-19. *Gaceta médica boliviana*, 43(2), 172-178. <https://doi.org/10.47993/gmb.v43i2.85>
- Malone, B., Urakova, N., Snijder, E. J., & Campbell, E. A. (2021). Structures and functions of coronavirus replication–Transcription complexes and their relevance for SARS-COV-2 drug design. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 23(1), 21-39. <https://doi.org/10.1038/s41580-021-00432-z>
- Manta B., Fisiología de la enfermedad COVID-19 (2022), *Facultad de odontología, Universidad de la República*, 24(39), Uruguay
- Marín, J. E. O. (2020). SARS-COV-2: origen, estructura, replicación y patogénesis. *Alerta*, 3(2). <https://doi.org/10.5377/alerta.v3i2.9619>
- Miñana, J. S. (2022). Ómicron, un reset en la gestión de la pandemia. *Atencion Primaria*, 54(3), 102307. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2022.102307>
- Montaño, L. M., & Flores-Soto, E. (2020). COVID-19 y su asociación con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores para

- angiotensina II. *Revista de la Facultad de Medicina*, 63(4), 30-34.
<https://doi.org/10.22201/fm.24484865e.2020.63.4.05>
- Ni, W., Yang, X., Yang, D., Bao, J., Li, R., Xiao, Y., Chao-Zhen, H., Wang, H., Liu, J., Yang, D., Xu, Y., Zong-Xun, C., & Gao, Z. (2020). Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19. *Critical Care*, 24(1). <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03120-0>
- Reina, J. (2020). El SARS-COV-2, una nueva zoonosis pandémica que amenaza al mundo. *Vacunas*, 21(1), 17-22. <https://doi.org/10.1016/j.vacun.2020.03.001>
- Santos-López, G., Cortés-Hernández, P., Vallejo-Ruíz, V., & Reyes-Leyva, J. (2021). SARS-COV-2: generalidades, origen y avances en el tratamiento. *Gaceta Medica De Mexico*, 157(1). <https://doi.org/10.24875/gmm.20000505>
- Silva, D., López, D., Arias, C., *La pandemia , el virus y la enfermedad*, Ciencia, revista de la Academia Mexicana de ciencias, COVID-19, vol. 71, número especial, , México 2020
- Sociedad Argentina de Pediatría (SAP), *Variantes del virus SARS-COV-2. Conceptos básicos y su implicancia en la vigilancia epidemiológica*, Asociación Latinoamericana de Pediatría. https://www.sap.org.ar/uploads/archivos/general/files_actualizacion-variantes-sars2-04-20_1619561212.pdf (Consultado 01 de febrero del 2023)
- Thakur, V. C., & Ratho, R. K. (2021).OMICRON (B.1.1.529): A new SARS-COV-2 variant of concern mounting worldwide fear. *Journal of Medical Virology*, 94(5), 1821-1824. <https://doi.org/10.1002/jmv.27541>
- Varga, Z., Flammer, A. J., Steiger, P., Haberecker, M., Andermatt, R., Zinkernagel, A. S., Mehra, M. R., Schuepbach, R. A., Ruschitzka, F., & Moch, H. (2020). Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet*, 395(10234), 1417-1418. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30937-5)
- Wang, M., Zhao, R., Gao, L., Gao, X., Wang, D., & Cao, J. (2020). SARS-COV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.587269>
- Wu, W., Cheng, Y., Zhou, H., Sun, C., & Zhang, S. (2023). The SARS-COV-2 nucleocapsid protein: its role in the viral life cycle, structure, and functions, and use as a potential target in the development of vaccines and diagnostics. *Virology Journal*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/s12985-023-01968-6>

Zhang, Q., Xiang, R., Huo, S., Zhou, Y., Jiang, S., Wang, Q., & Yu, F. (2021). Molecular mechanism of interaction between SARS-COV-2 and host cells and interventional therapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 6(1).

<https://doi.org/10.1038/s41392-021-00653-w>

Zhou, P., Yang, X., Wang, X. G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., Hao, R., Zhu, Y., Li, B., Huang, C., Chen, H. D., Chen, J., Luo, Y., Guo, H., Jiang, R., Liu, M. Q., Chen, Y., Shen, X., Wang, X., . . . Shi, Z. L. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579(7798), 270-273.

<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>