



**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE TECNOLOGIA MÉDICA**

**ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS Y CLÍNICOS
DEL VIRUS SARS-CoV-2**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO
DE LICENCIADO EN TECNOLGIA MÉDICA**

AUTORA: CAMILA BELMAR MORALES

PROFESORA GUÍA: TM. Mg. PAULINA ABACA CASTILLO

**TALCA – CHILE
2022**

CONSTANCIA

La Dirección del Sistema de Bibliotecas a través de su unidad de procesos técnicos certifica que el autor del siguiente trabajo de titulación ha firmado su autorización para la reproducción en forma total o parcial e ilimitada del mismo.



Talca, 2023

INDICE

RESUMEN	7
OBJETIVOS.....	10
METODOLOGIA DE BUSQUEDA.....	11
MARCO TEÓRICO	12
1.1 Antecedentes generales de los virus	12
1.1.1 Estructura y características bioquímicas.....	13
1.2 Replicación viral.....	16
1.2.1 Etapas de la replicación viral:.....	18
2 Virus de la familia Coronaviridae	21
2.1 Antecedentes taxonómicos de la familia Coronaviridae	21
2.1.1 Síndrome respiratorio agudo severo (SARS)	22
2.1.2 Síndrome respiratorio de Oriente medio (MERS)	23
3 SARS-CoV-2.....	25
3.1 Origen y evolución	25
3.2 Antecedentes taxonómicos de SARS-CoV-2	29
3.3 Caracterización morfológica y organización genómica	30
3.3.2 Proteínas no estructurales	33
3.4 Patogénesis	35
3.5 Variantes.....	39
3.6 Tratamiento.....	43
3.7 Profilaxis.....	47
3.8 Epidemiología.....	49
3.8.1 Situación a nivel nacional.....	51

4	CONCLUSIONES.....	54
	REFERENCIAS	56

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación general de virus	12
Tabla 2. Clasificación taxonómica de los virus	13
Tabla 3. Familia de virus Coronaviridae que causan enfermedades en el humano.....	24
Tabla 4. Función de proteínas no estructurales Nsp 1 – 16	34
Tabla 5. Variantes de SARS-CoV-2 que circulan actualmente a nivel mundial.....	40
Tabla 6. Variante de SARS – CoV – 2 Ómicron.....	41
Tabla 7. Variantes de SARS – CoV – 2 clasificadas de acuerdo a su impacto en la población mundial.	42
Tabla 8. Clasificación de paciente COVID de acuerdo a criterios establecidos por la OMS.	44
Tabla 9. Lista de medicamentos utilizados durante el tratamiento de paciente COVID – 19	46
Tabla 10. Tipos de vacunas según su composición.	48

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Esquema de estructura viral.	14
Figura 2. Estructura viral. 1	16
Figura 3. Replicación viral.	17
Figura 4 Esquema general de la replicación viral.....	20
Figura 5. Clasificación taxonómica de familia Coronaviridae.	22
Figura 6. Número notificado de casos acumulados de COVID-19 en la Región de las Américas y tasa de incidencia correspondiente (por 100.000 habitantes) por país o territorio al 2 de abril del 2022.	26
Figura 7. Cronología de eventos asociados a variantes de la familia Coronaviridae más relevantes a lo largo del tiempo.....	27
Figura 8. Representación esquemática de tres variantes de la familia Coronaviridae.....	29
Figura 9. Representación esquemática de antecedentes taxonómicos de la familia Coronaviridae.).....	30
Figura 10. Estructura de SARS-CoV-2.).....	31
Figura 11. Rutas de Transmisión del Síndrome Respiratorio Agudo Severo Coronavirus 2.	35
Figura 12. Descripción de la patología pulmonar en pacientes con enfermedad infecciosa por coronavirus 2019 (COVID-19.)	37
Figura 13. Síntomas Clínicos de la enfermedad infecciosa por SARS – CoV- 2.)	39
Figura 14. Tratamientos farmacológicos de pacientes críticos con Covid-19 según guía para el cuidado de pacientes adultos críticos con covid-19 en las américas.).....	45
Figura 15. Proporción de personas vacunadas contra COVID – 19 , 2 de junio 2022.	49
Figura 16. Distribución de casos y de Distribución de casos y defunciones confirmadas de COVID-19.	50
Figura 17. Distribución de los casos confirmados de COVID-19 y defunciones por país/territorio y por semana epidemiológica de notificación.....	51
Figura 18. Número de casos nuevos confirmados y acumulados de COVID-19 (incluye probables) según fecha de reporte. Chile, al 22-05-2022.	52

Figura 19. Número total de muestras recibidas, según secuenciación y porcentaje de muestras secuenciadas en relación a las recibidas, por mes. Chile, 2021-2022. 53

RESUMEN

La familia Coronaviridae ha causado repercusión en las últimas dos décadas debido a las patologías respiratorias a las que se asocia. A finales del año 2019 se descubrió una nueva variante perteneciente a esta familia denominada SARS-CoV-2, un betacoronavirus que contiene similitudes con otras variantes del mismo linaje como SARS-CoV y MERS-CoV, que años anteriores estuvieron ligadas a miles de contagios y muertes, en decenas de países a causa de las enfermedades que generan.

COVID-19 o Síndrome respiratorio agudo severo, es el nombre que recibe la enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2, de origen zoonótico que en la actualidad representa una emergencia mundial. Dicha enfermedad se caracteriza principalmente por la presencia de una serie de síntomas como fiebre, tos seca, cansancio, congestión nasal, pérdida del gusto, el olfato, etc., que se asocian a un cuadro respiratorio que puede evolucionar de forma grave y en algunos casos se requiere de medidas drásticas para el tratamiento del paciente, debido a insuficiencias respiratorias o síndrome de dificultad respiratoria aguda que lo empeoran. Este patógeno se transmite cuando una persona infectada exhala gotitas y partículas respiratorias que contienen el virus, que serán inhaladas por otra persona o depositadas en zonas del cuerpo como ojos, boca o nariz, aunque se sabe que además puede infectar superficies inertes.

Si bien, al ser un virus emergente la información que surge va cambiando y también aumentando con el paso del tiempo, ya que se busca encontrar tratamientos y medidas que preventivas que disminuyan la alta cifra de contagiados y decesos.

Es por ello que el objetivo de la presente memoria fue recolectar información suficiente que aborde aspectos clínicos y microbiológicos del SARS-CoV-2. Ya que, al ser nueva la variabilidad genética ha llevado a la aparición de múltiples cepas en un corto periodo, lo que limita a un tratamiento específico y dirigido, ya que aún se desconoce la inmunidad que inducen las vacunas actuales en el mercado y que se disponen hasta el momento.

Palabras claves: COVID-19, zoonosis, SARS-CoV-2, patógeno

INTRODUCCIÓN

En la actualidad los virus han cobrado un rol protagónico, con la presente pandemia mundial declarada por la OMS en marzo del 2020, el emergente virus SARS-CoV-2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (COVID-19), ha sido responsable de alta tasa de mortalidad a escala global en este último tiempo.

Los primeros casos se detectaron a finales de diciembre del 2019, en Wuhan, provincia de Hubei, China. Once meses después, la consiguiente enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19) arrasó en 191 países, infectó a más de 100 millones y se cobró cerca de 1 millón de vidas, con un aumento diario exponencial de decenas de miles en todo el mundo.

SARS-CoV-2, pertenece a la familia Coronaviridae y al género betacoronavirus. Su genoma consiste en una molécula de ARN genómico monocatenario de sentido positivo. Aunque SARS-CoV-2 se considera un virus relativamente nuevo, del cual se ha debido secuenciar su genoma y las proteínas que lo componen, comparte una identidad de secuencia genómica del 79% con SARS-CoV y del 50% con MERS-CoV. Presentando una región 5' no traducible, un complejo replicasa, más una región 3' y marcos abiertos de lectura, que le permiten contar con una diversa cantidad de proteínas estructurales y no estructurales, que lo diferencian de otros betacoronavirus y otorgan características particulares.

En cuanto a la transmisión, la infección se da a través de gotículas de saliva o secreciones nasales que se producen cuando una persona infectada estornuda o tose dispersando el agente, causando cuadros respiratorios leves a moderados (si se realiza una comparación con otros virus como Ébola, H7N9 aviar, entre otros), considerándose de baja virulencia y patogenicidad, aunque en un bajo porcentaje de casos se ha visto una evolución grave.

El síndrome respiratorio agudo severo, es clínicamente asintomático hasta por cinco días y permanece así por otros diez días en el 80% de los infectados, propagándose agresivamente pero con un comportamiento esquivo e inadvertido.

En las recientes investigaciones, se ha estudiado que SARS-CoV-2 puede producir daños no tan solo a nivel respiratorio, sino que también, multisistémicos; destacando alteraciones neurológicas, gastrointestinales, cardiovasculares, etc. Si bien, los pacientes contagiados que presentan un cuadro graves, son en su mayoría personas de edad avanzada, inmunocomprometidos o con patologías de base (hipertensión, diabetes, enfermedades cardiovasculares) que generan una mayor predisposición al desarrollo de complicaciones sistémicas.

En lo que respecta al virus SARS-CoV-2, la información es heterogénea debido al constante cambio, por aparición de nuevas cepas y, por otra parte, el constante avance con la finalidad de encontrar nuevas alternativas de tratamientos, por lo que la presente memoria tiene por objetivo realizar una actualización mediante la recopilación de información en relación a aspectos clínicos y microbiológicos de SARS-CoV-2.

OBJETIVOS

1. OBJETIVO GENERAL

1. Actualizar conocimientos asociados a aspectos microbiológicos y clínicos del virus SARS – CoV – 2 en humanos.

2. OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Describir aspectos microbiológicos asociados al virus SARS-CoV-2.
2. Recopilar información acerca de las manifestaciones clínicas por COVID – 19.
3. Mencionar tratamientos y profilaxis más relevantes.
4. Integrar datos epidemiológicos de la situación a nivel nacional e internacional por contagios de SARS-CoV-2.

METODOLOGIA DE BUSQUEDA

En esta revisión bibliográfica se investigó acerca de aspectos microbiológicos y clínicos asociados a SARS-CoV-2. Durante el proceso de búsqueda de bibliografía se consultaron diferentes fuentes de información entre reportes técnicos, revistas especializadas, instrumentos de búsqueda, etc., con la finalidad de poder obtener información fidedigna y actual acerca del tema.

Es necesario mencionar que la información recolectada es de los últimos 20 años, teniendo en cuenta que la pandemia causada por SARS-CoV-2 es un tema relativamente actual, sin embargo, se necesitaba de una información base para poder dar una explicación clara sobre los virus, y los antecesores al mismo.

A partir del acceso de sistema de bibliotecas otorgado por la Universidad de Talca, se pudo hacer utilización de buscadores académicos sin restricción, consultando: PubMed, Scientific Electronic Library Online (Scielo), Scopus (ELSEVIER), y Web of Science.

También se accedió a otros motores de búsqueda no asociados como Springer Link, y Ciencia.Science.gov.

Se requirió de una base de datos para datos taxonómicos del virus a tratar, utilizando National Center for Biotechnology Information (NCBI). Para la obtención de boletines actuales, reportes y circulares nacionales, se accedió a la página web de la Organización Mundial de la Salud (WHO), Centro de control de enfermedades y prevención (CDC) y Ministerio de Salud de Chile (MINSAL).

Finalmente, para información con una base ya establecida, se recurrió al uso de libros como Microbiología médica de Murray, Virología Médica de Carballal y Virología Médica de Vargas.

Una vez recolectada la información, se procedió a la selección de documentos, para realizar un análisis profundo, para lo cual fueron asignados a diferentes tópicos que serían tratados dentro de la revisión bibliográfica.

MARCO TEÓRICO

1.1 Antecedentes generales de los virus

Los virus han acompañado al hombre a través de toda su historia, provocando infecciones y epidemias que han generado la muerte y el temor de poblaciones completas. (1) Etimológicamente, la palabra virus proviene del latín y significa veneno, estos inicialmente fueron descritos como agentes infiltrables. En general son de pequeño tamaño, variando desde los 20 a los 250 nm, y se caracterizan por ser parásitos intracelulares obligados, ya que carecen de sistemas enzimáticos para producir su propia energía, lo que les priva de la capacidad poder sintetizar proteínas y ácidos nucleicos, dependiendo de la maquinaria bioquímica del hospedador en el que se sitúen, que les brindara el material necesario para su replicación. (2), (3)

De acuerdo a sus características, los virus pueden agruparse por el tejido que afectan, modo de transmisión, patogenicidad, vector, etc. Sin embargo, el método de clasificación más consistente y actual es el que tiene en cuenta las características físicas y bioquímicas, como el tamaño, la morfología (**Tabla 1**). (p. ej., la presencia o ausencia de una cubierta membranosa), el tipo de genoma y el método de replicación. (2)

Tabla 1. Clasificación general de virus

Según huésped	Animales , plantas, bacterias
Estructura	Tamaño, morfología, ácidos nucleicos
Características bioquímicas	Replicación
Según simetría	Icosaédrica, helicoidal, simetría binaria/compleja.
Genoma	DNA una hebra, DNA cadena doble, RNA de cadena doble, RNA de cadena única (+), RNA de cadena única (-), RNA de cadena única – transcriptasa inversa, DNA cadena doble transcriptasa inversa.

Aunque al igual que para las bacterias, para los virus se propuso un comité internacional de taxonomía viral (ICTV), clasificando en general de la forma en que se realiza como con cualquier otro microorganismo, proponiendo un orden que determinará: familias, subfamilias, género y su respectiva especie. **(Tabla 2)** (4)

Tabla 2. Clasificación taxonómica de los virus

Orden	- Virales
Familia	- Viridae
Subfamilia	- Virinae
Género	- Virus
Especie	- Virus

1.1.1 Estructura y características bioquímicas

Estructuralmente el virión se compone de un genoma de ácido nucleico el cual va envuelto en una cápside (proteica) y en algunos casos lleva una capa extra denominada cubierta/envoltura (lipídica), **(Figura 1)**. Además el virión también puede contener ciertas enzimas esenciales, accesorias o proteínas para facilitar la replicación inicial en la célula. (2)

Los viriones poseen su información genética en forma de ácido ribonucleico (ARN) o ácido desoxirribonucleico (ADN). Cualquiera de estas moléculas puede ser la fuente de información (5), por lo que a este genoma viral también se le conoce como nucleoide. Por otra parte el DNA suele ser bicatenario, mientras que el RNA es principalmente monocatenario. Adicionalmente el nucleoide se compone de proteínas y juntas forman el core viral, que contiene todo el material genético del virus. (6)

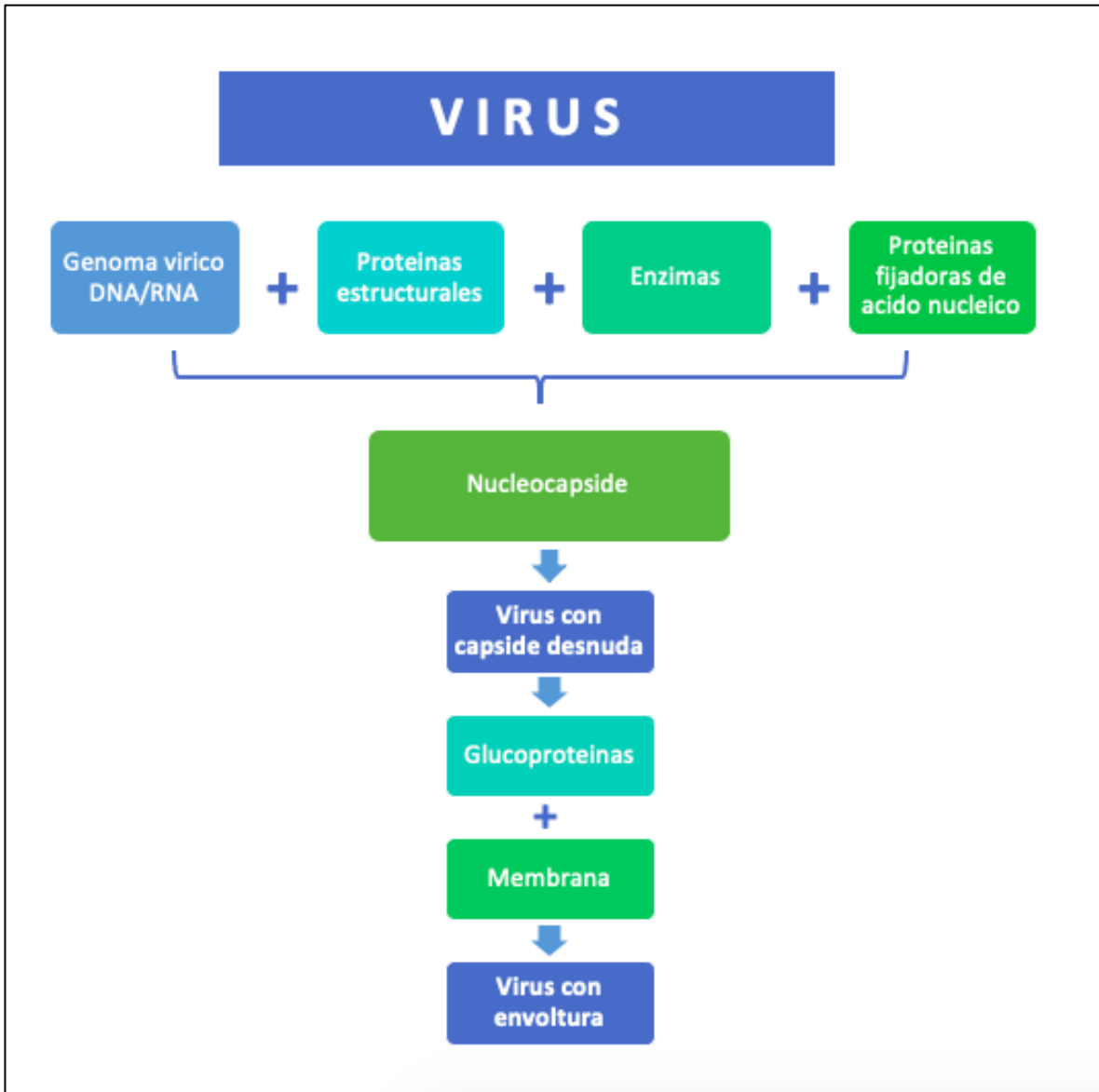


Figura 1. Esquema de estructura viral. Componentes esenciales de un virus que permiten llevar a cabo su supervivencia y replicación al interior de un huésped. Tomado y adaptado de Murray P. 2013 (2)

La protección del genoma es brindada por la cápside, una capa externa que funciona como una cubierta proteica empaquetada, éstas median la interacción entre la célula y el virus, por medio de una proteína de adherencia vírica (PAV). Adicionalmente, esta capa contiene enzimas esenciales y proteínas que ayudan en el proceso de replicación, asimismo tiene función antigénica, de transporte y unión. A diferencia de la envoltura, la cápside es rígida

y puede soportar condiciones ambientales desfavorables, por lo que los virus que presentan cápsides desnudas suelen ser resistentes a la desecación, ácidos y detergentes. (1)

Al contrario, la envoltura se origina a partir de la membrana de la hospedadora, más glicoproteínas codificadas por el virus que formaran espículas, estas solo pueden mantenerse en soluciones acuosas, por lo que se altera con facilidad frente a condiciones adversas, resultando la inactivación del virus. (2)

1.1.1.1 La cápside viral

Los virus con cápside viral, se forman a partir de proteínas individuales que se asocian en unidades progresivamente más grandes. (2) las cuales presentan características químicas que les otorga la capacidad de poder unirse y formar unidades más extensas.

A partir de estas proteínas estructurales individuales, que se asocian en subunidades dan origen al protómero o capsómero que finalmente formara una procápside o cápside reconocible (Figura 2). La procápside sigue formándose hasta dar origen a una cápside transmisible, mientras que la cápside reconocible, se ubicará alrededor del genoma o como una envoltura vacía (que en su interior será llenada por el genoma). (7)

1.1.1.1.1 Envoltura viral

Los virus con envoltura, están compuestos por proteínas, lípidos y glucoproteínas, si bien, como se mencionó anteriormente, la envoltura se obtiene a partir del hospedador, por ende es similar a las membranas celulares (Figura 2). Estos son de forma redonda o pleomórfica, a excepción de algunos virus que tienen una estructura interna y externa mucho más compleja. (2)

Las glucoproteínas que la conforman, poseen hidratos de carbonos unidos asparagina, que al observarse en un microscopio adquieren forma de espinas conformadas por 2 a 3 subunidades de glucoproteínas unidas a la cápside. Sin embargo, estas glucoproteínas tienen múltiples funciones, ya que pueden actuar como como PAV (proteína de adherencia viral), neuraminidasas, de fusión o antigénica. (7)

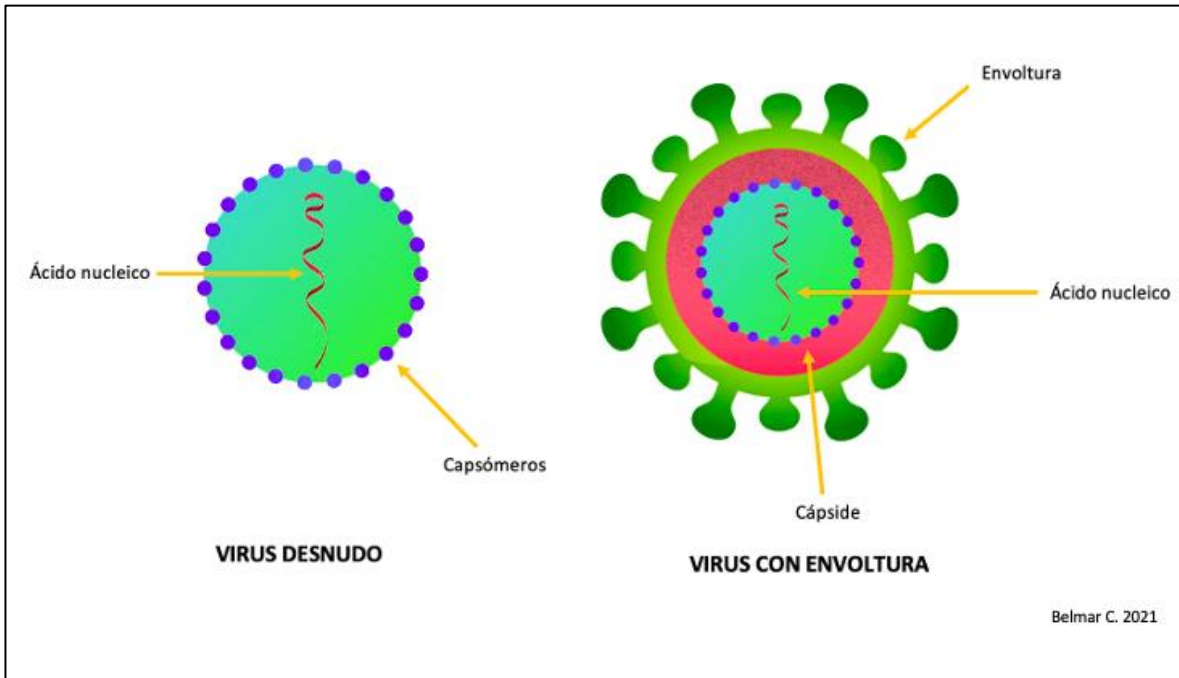


Figura 2. Estructura viral. Estructura de un virus desnudo (arriba izquierda) que contiene solo una capa de capsómeros que le brindan resistencia para soportar condiciones ambientales adversas. Y de un virus con envoltura (derecha) que es una membrana adicional compuesta de lípidos, proteínas y glucoproteínas, sin embargo, se altera con mayor facilidad y solo se mantiene estable en soluciones acuosas. Creación propia Belmar C. 2021

1.2 Replicación viral

Independientemente de su constitución genética, los genomas virales se replican, expresan y ensamblan en asociación con células huésped vivas. Estas entidades no se dividen, sino que generan nuevas partículas a través del ensamblaje de componentes preformados. Algunos virus van más allá al modificar el metabolismo celular para crear un ambiente más favorable para la expresión génica viral, mientras que en algunos casos estas ingeniosas estrategias también facilitan el escape de las respuestas defensivas del huésped. (6)

La replicación viral consta de diversas fases, inicialmente el virus reconoce los receptores en la superficie celular de la célula diana uniéndose a ellos, proceso que se denomina adsorción, luego penetra su membrana plasmática, introduciéndose y liberando su genoma en el citoplasma, aunque en algunos casos este debe ser transportado hacia el núcleo (dependiendo del genoma viral), para luego dar paso a la replicación del material genético y la síntesis macromolecular vírica. Finalmente, los componentes virales sintetizados se ensamblan formando viriones que son liberados de la célula infectada, cabe mencionar que la partícula viral completa con su capacidad infectante intacta se denomina virión. (3)

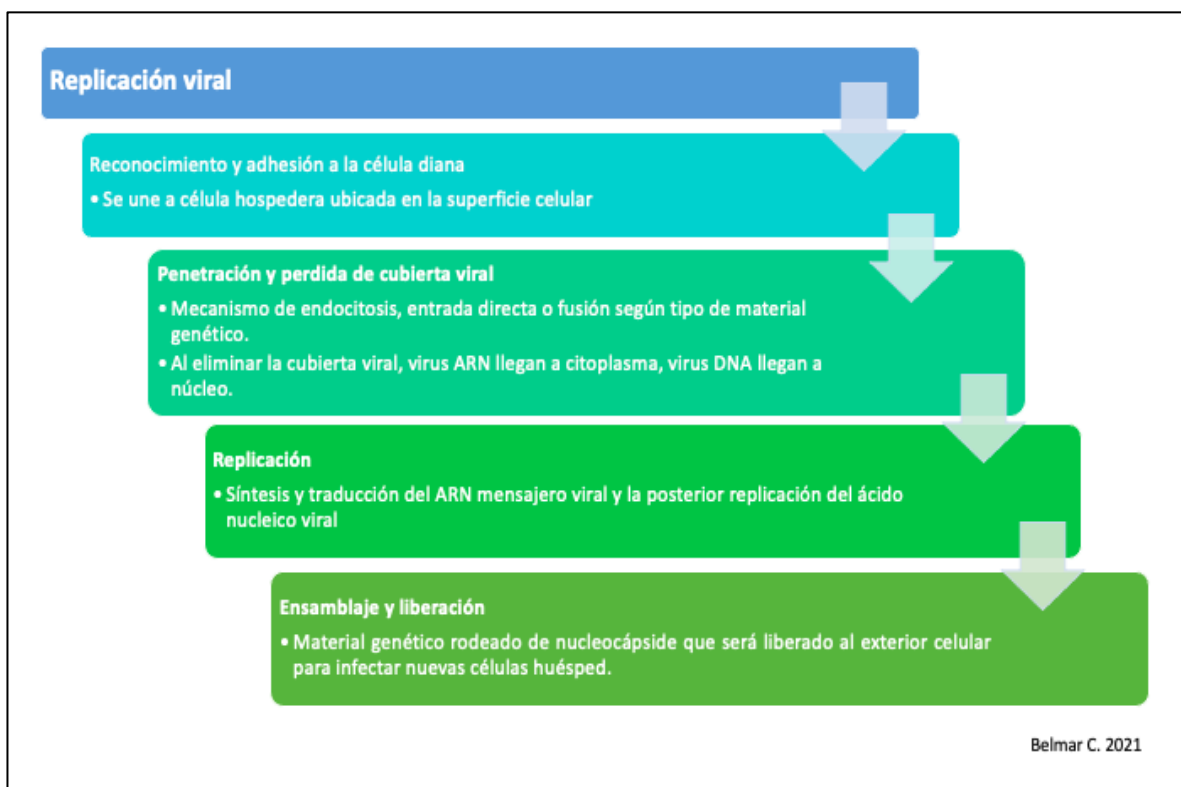


Figura 3. Replicación viral. Procesos esenciales durante las distintas etapas de la replicación viral al interior de una célula huésped. Creación propia Belmar C. 2021

1.2.1 Etapas de la replicación viral:

1.2.1.1 Reconocimiento y adhesión a la célula diana

El virus reconoce y se une a una célula hospedera a través de una molécula receptora situada en la superficie celular. Durante la fijación, una proteína específica en la cápside del virus se pega físicamente a una molécula específica de la membrana de la célula hospedera. (2)

- Estas proteínas de adhesión viral, son de origen glicoproteíca específicas.
- Las estructuras de adhesión a la superficie pueden ser parte de la cápside o como proteína que se extiende sobre ésta.
- Los receptores a los que se unirán pueden ser carbohidratos, proteínas, glicoproteínas o glicolípidos.

1.2.1.2 Penetración y pérdida de cubierta viral

La endocitosis en células animales puede ocurrir a través de cuatro mecanismos principales: Endocitosis, macro pinocitosis, caveolas/balsas lipídicas y fagocitosis. Tanto virus envueltos como no envueltos utilizan mecanismos de endocitosis para llevar a cabo este proceso, por otra parte existen virus no encapsulados utilizan el mecanismo de entrada directa, que refiere a una unión del virus a los receptores en la membrana endosomal generando cambios en la cápside para luego transportar el genoma a través de la membrana. (3)

Por último, para el caso de los virus ARN envueltos, ingresan por un proceso de fusión, la nucleocápside se descargará directamente en el citoplasma y comenzara la transcripción a partir del ácido nucleico viral mientras aún este asociado con las proteínas de la nucleocápside. Una vez que se eliminó parte de la cápside y envoltura presente, el virus se internalizara llegando al sitio de replicación: a nivel citoplasma para virus ARN y a nivel del núcleo para virus ADN. De esta forma exponiendo sus genes libres puede dar inicio al proceso de transcripción. (6)

1.2.1.3 Replicación

Según la naturaleza del ácido nucleico viral, en esta etapa se produce la síntesis y traducción del ARN mensajero viral y la posterior replicación del ácido nucleico viral. En los virus con genoma ADN, la síntesis del ARN mensajero se produce a través de la ARN polimerasa de la célula huésped, mientras los virus cuyo genoma es el ARN utilizan en este paso una ARN polimerasa viral. En el caso especial de los retrovirus, estos emplean, en primer lugar, una enzima transcriptasa inversa viral que portan en su nucleocápside y que los transcribe al ADN. (5)

Desde la perspectiva del virus, su ciclo de replicación tiene el propósito de permitir la producción y supervivencia de este tipo, ya que al generar nuevas copias de su genoma y empaquetar estas copias en viriones, el virus puede continuar infectando nuevos hospederos. (7)

1.2.1.4 Ensamblaje y liberación

En esta etapa el material genético de los nuevos virus o *viriones* se rodea de nucleocápside para acabar saliendo al exterior celular, tras una lisis celular directa, fundamentalmente en los casos de virus desnudos, o mediante gemación en el caso de los virus envueltos. Una vez liberados, los nuevos virus inician su ciclo de replicación tras la infección de nuevas células huésped. (3)

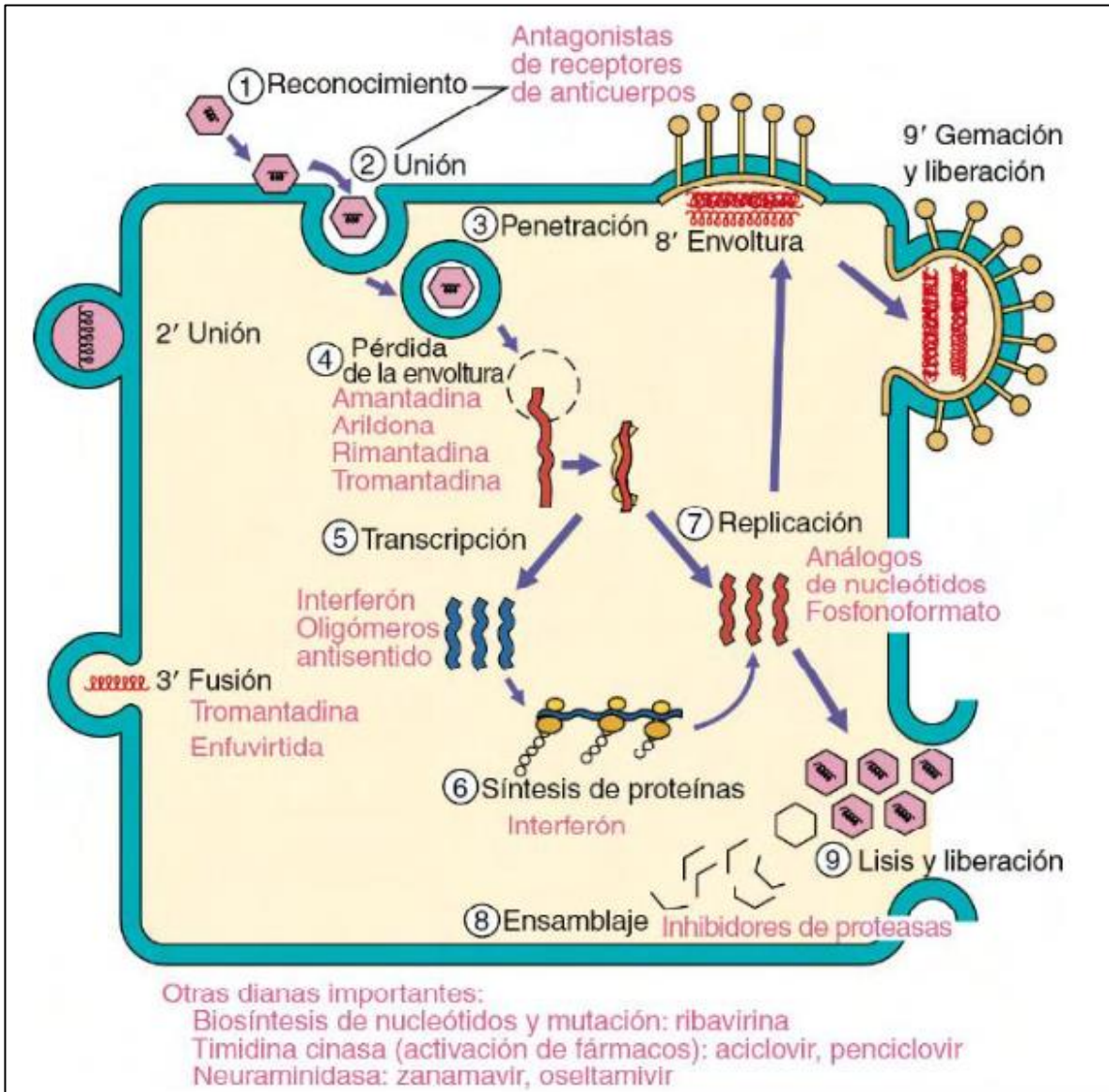


Figura 4 Esquema general de la replicación viral. Los virus con envoltura poseen métodos alternativos de entrada ensamblaje y salida de la célula. Los fármacos antivirales que actúan en pasos sensibles de la replicación viral se exponen en magenta. Tomado de Murray P. 2013 (2)

2 Virus de la familia Coronaviridae

Los coronavirus pertenecen a la familia de Coronaviridae, que se caracterizan por generar enfermedades zoonóticas y presentar un genoma viral de tipo RNA monocatenario de sentido positivo, que se replica en el citoplasma de las células hospedadoras animales. Generalmente, los coronavirus pueden causar enfermedades respiratorias, gastrointestinales y del sistema nervioso central en humanos y animales, amenazando la vida de los seres humanos y causando pérdidas económicas. (8)

2.1 Antecedentes taxonómicos de la familia Coronaviridae

La familia Coronaviridae es extensa, y se divide en coronavirus alfa (α -CoV), beta (β -CoV), gamma (γ -CoV) y delta (δ -CoV), (**Figura 3**). Los alfa y beta coronavirus pueden infectar a los mamíferos y los virus que se encuentran en los seres humanos son genéticamente similares al género β -CoV. Los β -CoV se dividen en diferentes linajes (linajes A, B, C y D): el SARS-CoV y el SARS-CoV-2 se agrupan en el linaje B, que tiene aproximadamente 200 secuencias de virus publicadas, mientras que MERS-CoV pertenece al linaje C, que tiene 500 secuencias virales. (8)

Si bien, desde la década del 2000 esta familia de virus ha causado revuelo por las diferentes infecciones respiratorias bajas graves causadas, SARS-CoV (2002-2004), MERS (2013 - actualidad) y SARS-CoV-2 (2019 - actualidad), que se han esparcido alrededor del mundo, afectando a millones de personas, sin embargo, para poder abordar el tema principal, correspondiente a SARS-CoV-2, es necesario contextualizar con sus previos antecesores.

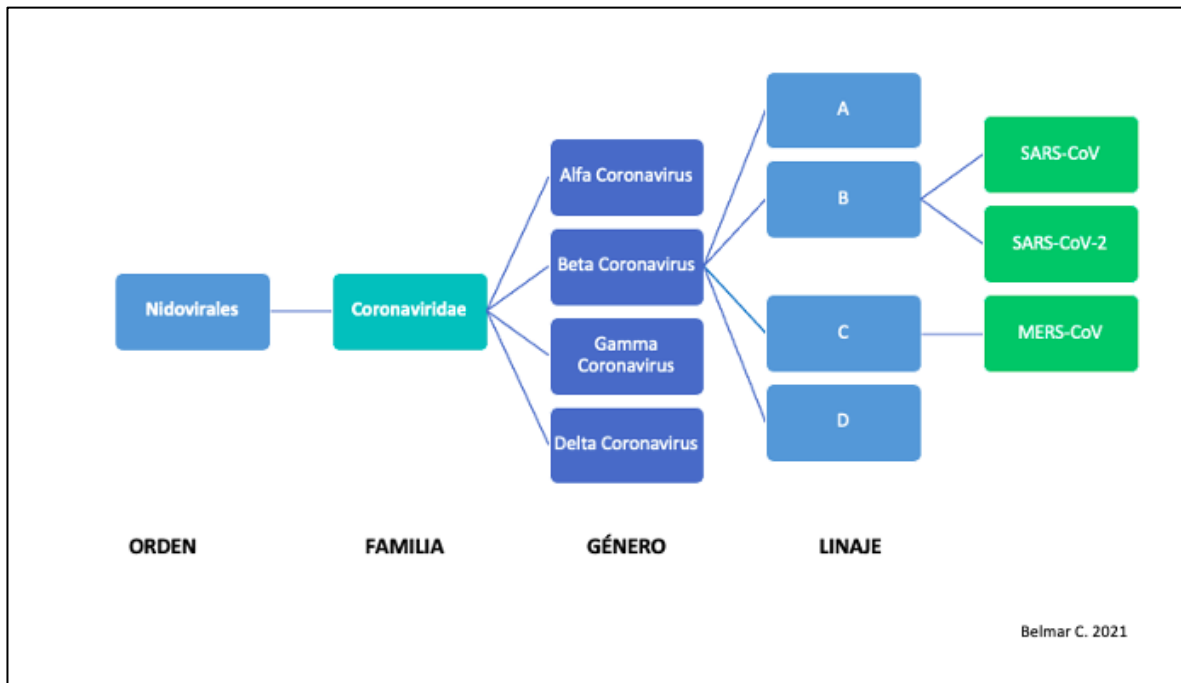


Figura 5. Clasificación taxonómica de familia Coronaviridae. (8) Creación propia Belmar C. 2021

2.1.1 Síndrome respiratorio agudo severo (SARS)

El SARS o también conocido como síndrome respiratorio agudo severo es un cuadro de neumonía atípica que recibió este nombre por sus características clínicas y evolutivas y que ha sido descrito en pacientes de Asia, Norte América y Europa. (9) Siendo una de las primeras enfermedades virales reconocidas mundialmente, por ser causadas por un coronavirus.

Su primer reporte se dio a conocer en el año 2003, en Asia; de manera similar con la pandemia actual, a los pocos meses, la enfermedad se propagó en más de dos docenas de países, en Norteamérica, Suramérica, Europa y Asia antes de que se pudiera contener el brote global del 2003. (10)

Este virus afecta principalmente a la población adulta entre los 25 a 70 años, y adolescentes y niños menores de 15 años. El principal modo de transmisión de este virus sería por contacto directo con el material infeccioso presente en las secreciones respiratorias en altas

concentraciones, ya sea por transmisión a través de gotitas, de manos contaminadas con material infeccioso, o de fómites. (9)

Respecto a su estructura, contiene proteínas de membrana viral en las cuales se encuentra incluida la proteína S (spike) y proteína M (membrana), que se insertan en el compartimento intermedio del retículo endoplásmico, mientras que las cadenas de ARN replicadas se ensamblan con la proteína N(nucleocápside).

Este complejo de ARN-proteína luego se asocia con la proteína M incrustada en las membranas del retículo endoplásmico y las partículas de virus se forman cuando el complejo de nucleocápside brota en la luz del RE. Luego, el virus migra a través del complejo de Golgi y finalmente sale de la célula, probablemente por exocitosis. El sitio de unión viral a la célula huésped reside dentro de la proteína S. (11)

2.1.2 Síndrome respiratorio de Oriente medio (MERS)

El Síndrome respiratorio de Oriente Medio, fue la segunda enfermedad mundialmente reconocida por ser a causa de una variante de Coronavirus, detectada por primera vez en Arabia Saudita en el 2012.

La mayoría de los casos de personas infectadas, se atribuyeron al contacto estrecho entre personas. El cuadro clínico se caracteriza por fiebre, tos, mialgias, con progresión rápida a una falla respiratoria y renal. En algunos casos se presentan síntomas gastrointestinales tales como diarrea. (12)

MERS-CoV se difundió en países de Oriente medio, África del Norte y Europa. (13) Los dos tercios 5 'del genoma de CoV constan de dos marcos de lectura abiertos superpuestos (ORF 1a y 1b) que codifican proteínas no estructurales (nsps). El otro tercio del genoma consta de ORF que codifican proteínas estructurales, incluidas proteínas de pico (S), membrana (M), envoltura (E) y nucleocápside (N), y proteínas accesorias. (14)

Tabla 3. Familia de virus Coronaviridae que causan enfermedades en el humano.

Síndrome respiratorio agudo severo (SARS- CoV)	Síndrome respiratorio de Oriente medio (MERS)	Síndrome agudo respiratorio severo (SARS-CoV-2)
<ul style="list-style-type: none"> • Neumonía atípica • Asia, Norte América, Europa • Año 2003. • Afecta a personas entre los 25 – 70 años , adolescentes y menores de 15 años. • Contacto directo con material infeccioso por secreciones respiratorias. 	<ul style="list-style-type: none"> • Infección respiratoria graves como fiebre, tos y dificultad para respirar • Arabia Saudita • Año 2012 • Se propaga a partir de las secreciones respiratorias de una persona infectada. 	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad respiratoria • China • Año 2019 • Se propaga a partir de una persona infectada que exhala gotitas y partículas respiratorias que contienen el virus que son inhaladas o depositadas sobre ojos, nariz o boca de otra persona. En algunas circunstancias, pueden contaminar las superficies que tocan. • Afecta principalmente a adultos de edad mediana y mayores. La gravedad aumenta en personas mayores de 85 años.

3 SARS-CoV-2

3.1 Origen y evolución

COVID-19 o Síndrome agudo respiratorio severo, es el nombre que recibe la enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2. Los primeros casos de COVID-19 se reportaron a finales de diciembre del 2019 en Wuhan, China y tres meses después ya se había propagado por todo el mundo. (15) Razón por la cual la Organización Mundial de la Salud (OMS) la declaró pandemia el 11 de marzo del mismo año. Al ser de transmisión eficaz entre el contacto estrecho de personas, ha provocado más de 48 millones de casos con > 1,2 millones de muertes en 218 países o regiones en 10 meses.

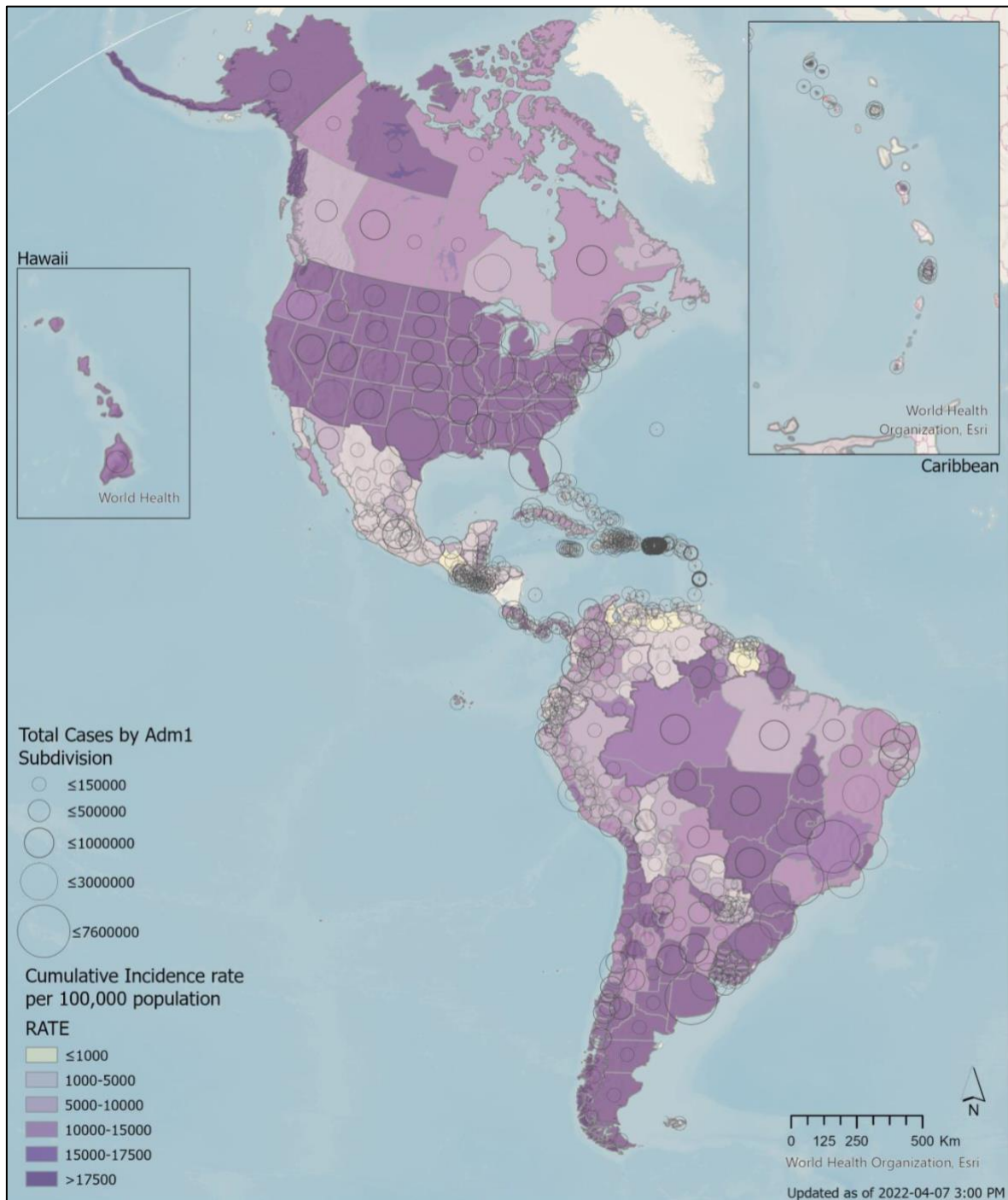


Figura 6. Número notificado de casos acumulados de COVID-19 en la Región de las Américas y tasa de incidencia correspondiente (por 100.000 habitantes) por país o territorio al 2 de abril del 2022. (16)

Para gran parte de la población mundial, era desconocida la larga trayectoria y evolución que presentaba la familia de los coronavirus, en los que había generado impactos negativos tanto en humanos como animales.

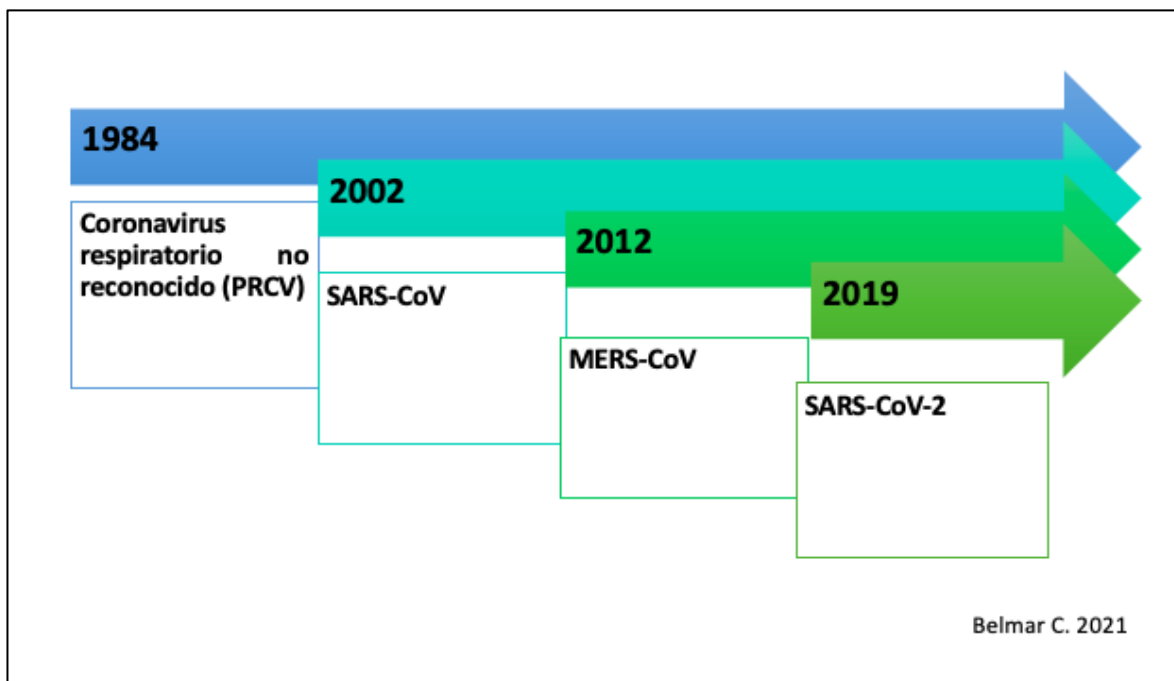


Figura 7. Cronología de eventos asociados a variantes de la familia Coronaviridae más relevantes a lo largo del tiempo. Los primeros hallazgos encontrados fueron en el año 1984 por el denominado virus PRCV que afectó a la población porcina. El 2002 se da a conocer mundialmente los primeros casos de SARS-CoV variante zoonótica que afectaba a los humanos, luego en el año 2012 en Arabia Saudita se muestran hallazgos de una nuevo virus perteneciente a la familia conocido como MERS-CoV con sintomatología similar a SARS-CoV, para finalmente avanzar hacia el año 2019 por SARS-CoV 2 registrando millones de casos alrededor del mundo y siendo declarada pandemia en marzo del 2020. Creación propia Belmar C. 2021

Mediante la recolección de información es posible verificar que sus primeras apariciones fueron a fines de la década de 1960, donde se han registrado al menos cuatro eventos de saltos zoonóticos de coronavirus desde animales a humanos que han resultado en epidemias.

(17)

Las primeras inoculaciones registradas a causa de esta familia de virus fue en el año 1984, afectando el reino animal, donde porcinos presentaron un cuadro por coronavirus respiratorio no reconocido (PRCV), siendo una variante del virus de la gastroenteritis transmisible (TGEV) ocasionando una infección casi no aparente, que se propago rápida y masivamente entre la población porcina de Europa y posteriormente en EE.UU. (18)

Años más tardes, como se evidencia en la historia, iniciaron los primeros brotes en humanos, en el año 2002 en China con la aparición de SARS-CoV, posteriormente en Oriente Medio con MERS el año 2012, infectando y terminando con la vida de las personas que habitaban esta región aun cuando el virus se había esparcido en el resto del planeta.

Con el primer brote de SARS, se dio inicio a los primeros análisis virales. Se demostró que los murciélagos son reservorios naturales para SARS-CoV, mientras que los gatos de algalia y perros mapaches son los hospederos intermedios. Luego en el año 2012 se descubrió que este patógeno infeccioso puede transmitirse desde animales a humanos, clasificándose como una zoonosis. (11)

Para finalmente llegar a la actualidad, con la pandemia mundialmente conocida surgida a fines del 2019, de la cual se investiga que este virus con reservorio natural en murciélagos, paso a un hospedero intermedio como el pangolín para infectar como hospedero definitivo al humano.

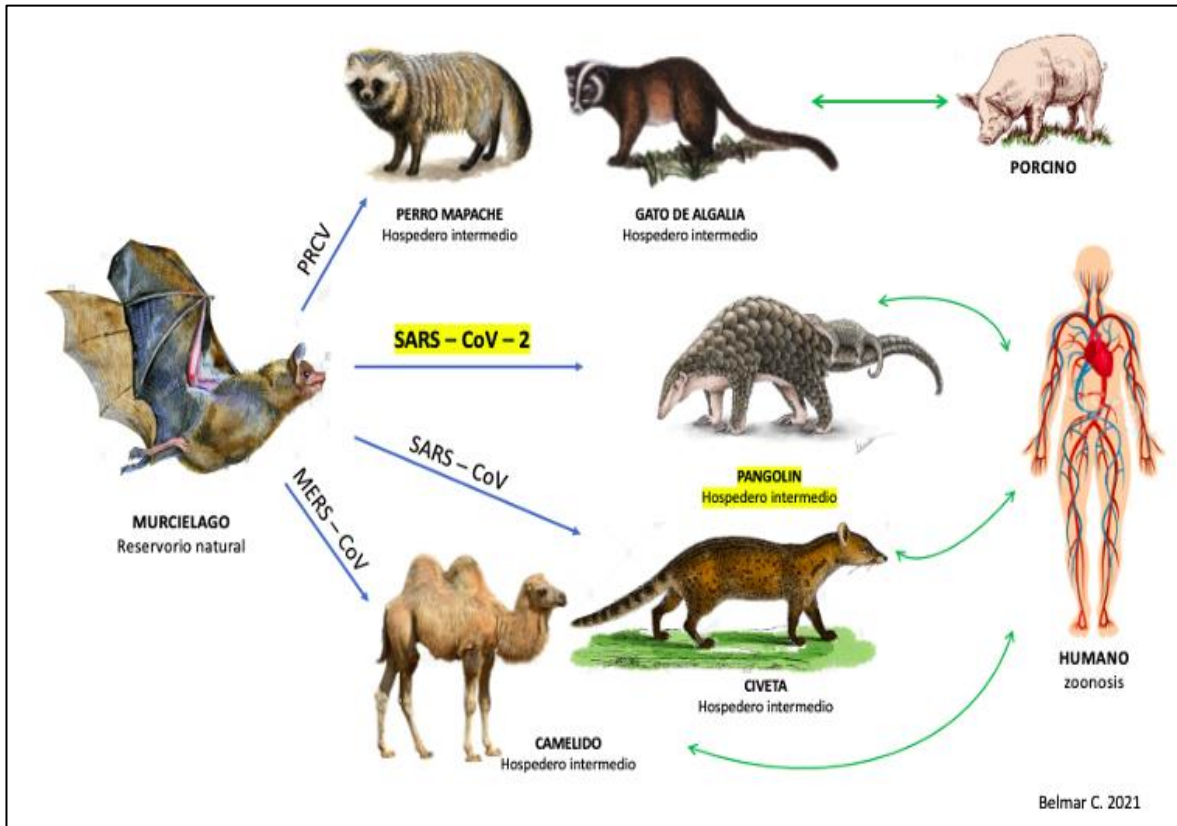


Figura 8. Representación esquemática de tres variantes de la familia Coronaviridae. SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV-2, transmisión a humanos desde murciélagos a través de huéspedes intermediarios. Creación propia Belmar C. 2021

3.2 Antecedentes taxonómicos de SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 pertenece a la familia Coronaviridae, género de los beta coronavirus y comparte una identidad de secuencia genómica del 79,6% con SARS-CoV y del 50% con el MERS-CoV; Contiene un ARN genómico monocatenario de sentido positivo (ssARN) con una longitud de aproximadamente 30 kb (15), recalando que todos los CoV altamente patógenos, incluido el SARS-CoV-2, pertenecen al género Betacoronavirus.

A partir de la base de datos NCBI, se extrajo el linaje completo del virus:

Virus ; Riboviria ; Orthornavirae ; Pisuviricota ; Pisoniviricetes ; Nidovirales ; Cornidovirineae ; Coronaviridae ; Orthocoronavirinae ; Betacoronavirus ; Sarbecovirus ; Coronavirus relacionado con el síndrome respiratorio agudo severo (19).

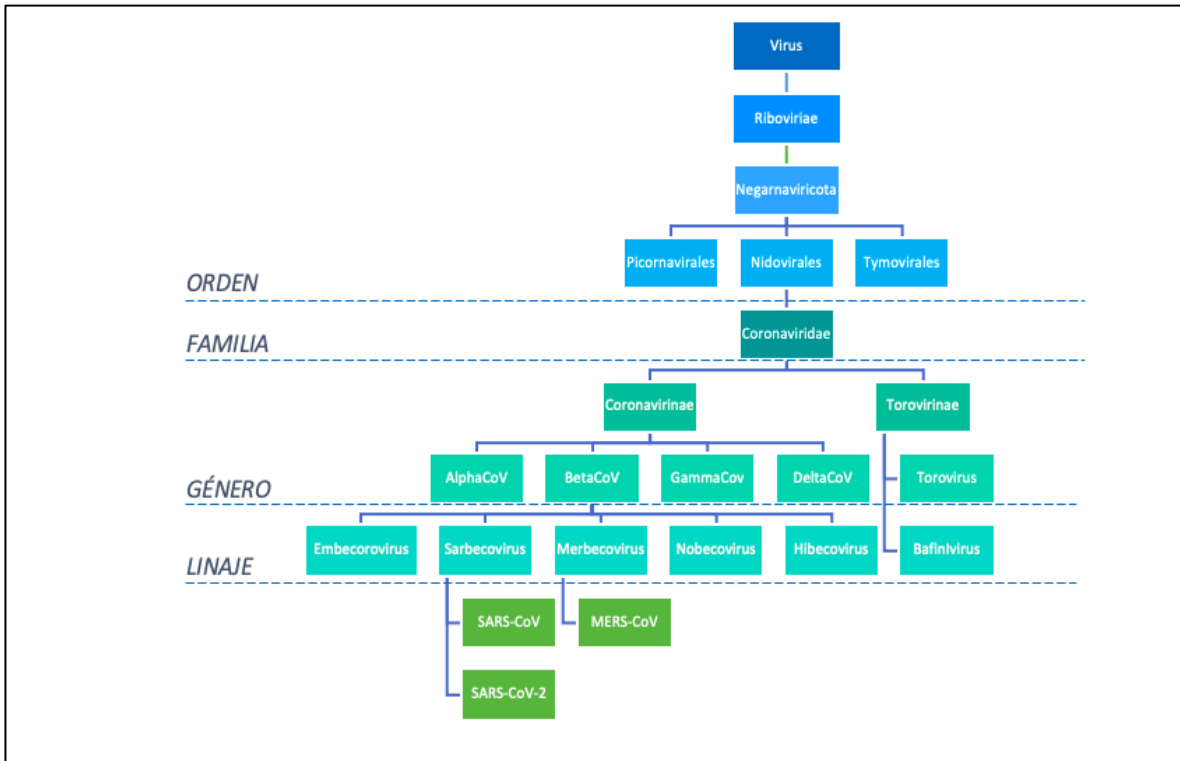


Figura 9. Representación esquemática de antecedentes taxonómicos de la familia Coronaviridae. Antecedentes taxonómicos de la familia Coronaviridae y sus agentes correspondientes según su linaje, con las variantes más destacadas a lo largo de la evolución. Tomado y adaptado de Kirtipal N, Bharadwaj S, Kang Sg, 2020 (20).

3.3 Caracterización morfológica y organización genómica

En relación a la estructura del virus, presenta forma de corona con un tamaño que va desde los 60 – 140 nm lo que lo hace muy pequeño. Es un virus envuelto que se replica en el citoplasma de las células hospedadoras animales y que contiene ARN de sentido positivo de aproximadamente 30 kb de longitud.

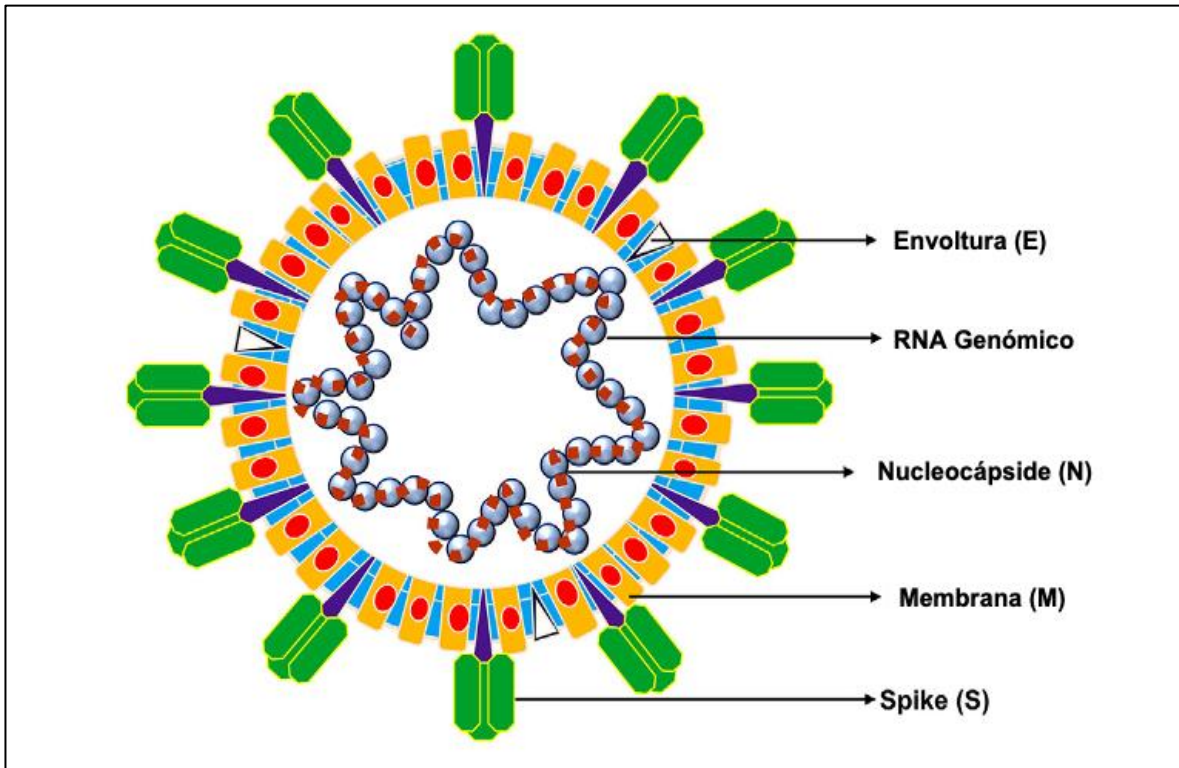


Figura 10. Estructura de SARS-CoV-2. Ilustración del virus SARS-CoV-2 que exhibe sus componentes estructurales enfatizando las proteínas S, M, E y ARN genómico empaquetados dentro de la partícula por la proteína N. Tomado y adaptado de Kirtipal N, Bharadwaj S, Kang Sg, 2020 (20)

De acuerdo a su material genético, se caracteriza por la presencia de un genoma monocatenario de ARN en sentido positivo. A partir de esta molécula, se sintetizan las proteínas necesarias para finalizar el ciclo completo de replicación. Estas proteínas incluyen un complejo de replicasa transcriptasa que produce más ARN y varias proteínas estructurales que construyen nuevos viriones. En general, SARS-CoV-2 cuenta con 16 proteínas no estructurales, cuatro proteínas estructurales y ocho proteínas accesorias. (21)

En el tercio próximo al extremo 3' se encuentran los ORFs S, E, M y N que codifican a las proteínas estructurales:

- Spike(S),
- Envoltura (E)
- Nucleocápside (N)
- membrana (M)

3.3.1.1 Proteína S

Esta proteína es responsable de los picos que se observan en la superficie del virus, formando protuberancias en forma de espiga, lo que le otorga la estructura de corona al ser observado bajo microscopía electrónica.

Las proteínas S son glicoproteínas de membrana con péptidos señal que dan origen a la subunidad 1 y subunidad 2. Las subunidades de unión al receptor S1 y S2 se ubican en la región del ectodominio. Durante la infección, S1 se une al receptor del huésped y S2 fusiona las membranas del huésped y del virus, liberando así el genoma viral en la célula cabe recalcar que estas secuencias suelen ser las más variables en los genomas de los coronavirus.

(8)

3.3.1.2 Proteína M

Es la glicoproteína más abundante que constituye al coronavirus. Corresponde a una proteína de transmembrana que otorga forma a la envoltura y morfología al virión. Estructuralmente las proteínas M contienen tres dominios de membrana y dentro de cada grupo de coronavirus están moderadamente bien conservadas, pero son bastante divergentes entre los tres grupos. Durante el ensamblaje, proporciona un andamio para las partículas virales, estabiliza a la proteína N (complejo proteína N - ARN) y al núcleo interno de los viriones; además es necesaria para la retención de la proteína S en el compartimento intermedio ERGolgi (ERGIC) y su incorporación a nuevos viriones. (22) (14)

3.3.1.3 Proteína E

La proteína E es la más pequeña de las principales proteínas estructurales con 76 aminoácidos de longitud, aunque su función no se ha logrado descifrar de un todo se sabe que está involucrada en varios aspectos del ciclo de vida del virus como el ensamblaje, gemación, envoltura y patogénesis, de la cual se expresa considerablemente dentro de la célula infectada pero solo una pequeña porción se incorpora a la envoltura del virión.

Su estructura consta de un extremo amino hidrófilo cargado negativamente, seguido de un dominio de transmembrana hidrófoba y termina con un extremo carboxilo hidrófilo largo con carga variable, esta proteína presenta secuencias similares a otros coronavirus, pero se

distingue por presentar una sustitución de residuos de glutamato, glutamina o aspartato por arginina y el reemplazo de la diada Ser-Phe por Thr-Val en las posiciones 56 – 56. (23)

3.3.1.4 Proteína N

Es una fosfoproteína, siendo la más expresada las células infectadas, es la única proteína que funciona principalmente para unirse al genoma del ARN del CoV, dando nacimiento a la nucleocápside. Esta se divide en tres dominios conservados, que están separados por dos regiones espaciadoras muy variables. (24)

Tanto el dominio 1 y 2 constituyen en mayor parte la molécula, siendo ricos en argininas y lisinas (lo cual suele ser común en proteínas de unión al ARN viral). El dominio 3, denominado dominio corto carboxi - terminal 3, tiene carga neta negativa por su alta cantidad de residuos ácidos. (23)

3.3.2 Proteínas no estructurales

SARS-CoV-2 consta de dieciséis proteínas no estructurales que se originan partir de la expresión de ORF1 y ORF3 que dan síntesis a las poliproteínas PP1a y PP1b que mediante procesos de clivaje proteolítico darán origen a las proteínas no estructurales que abarcan desde Nsp1 – 16. Estas cumplen un rol fundamental en el proceso de replicación del virus una vez que ha sido internalizado en la célula del huésped y aunque se conocen la función de gran parte de ellas, algunas aún son desconocidas. (15)

Tabla 4. Función de proteínas no estructurales Nsp 1 – 16 .

Nsp	Función
Nsp1	Degradación del ARNm celular, inhibiendo la señalización de IFN.
Nsp 2	Desconocida
Nsp 3	PLP, escisión de polipéptidos, bloqueo de la respuesta inmunitaria innata del huésped, promoción de la expresión de citoquinas.
Nsp 4	formación del DMV.
Nsp 5	3CL ^{pro} , M ^{pro} , división de polipéptidos, inhibición de la señalización de IFN.
Nsp 6	Restricción de la expansión del autofagosoma, formación de DMV
Nsp 7	Cofactor con nsp8 y nsp12
Nsp 8	Cofactor con nsp7 y nsp12, primasa
Nsp 9	Dimerización y unión de ARN
Nsp 10	Proteína de andamio para nsp14 y nsp16
Nsp 11	Desconocida
Nsp 12	RdRp dependiente del cebador
Nsp 13	ARN helicasa, 5' trifosfatasa
Nsp 14	Exoribonucleasa, N7-MTasa
Nsp 15	Endoribonucleasa, evasión de sensores dsRNA
Nsp 16	2'-O-MTasa; evitando el reconocimiento de MDA5, regulando negativamente la inmunidad innata.

Abreviaturas: 3CL^{pro} , proteasa similar a la quimotripsina; DMV, vesícula de doble membrana; dsRNA, virus de ARN de doble cadena; IFN, interferón; ARNm, ARN mensajero; M^{pro} , proteasa principal. Tomada y adaptada de Chen Y, Liu Q, Guo D, 2020 (25)

3.4 Patogénesis

La infección por SARS-CoV-2 inicia cuando se produce la unión del virus a la célula huésped a nivel de la superficie por medio de la proteína S, S1 se une al receptor ECA-2 para luego S2 fusionar las membranas del huésped y del virus, formando un complejo que permitirá la entrada del virus hacia el interior de la célula, liberando el genoma de ARN viral al citoplasma. (26) (27)

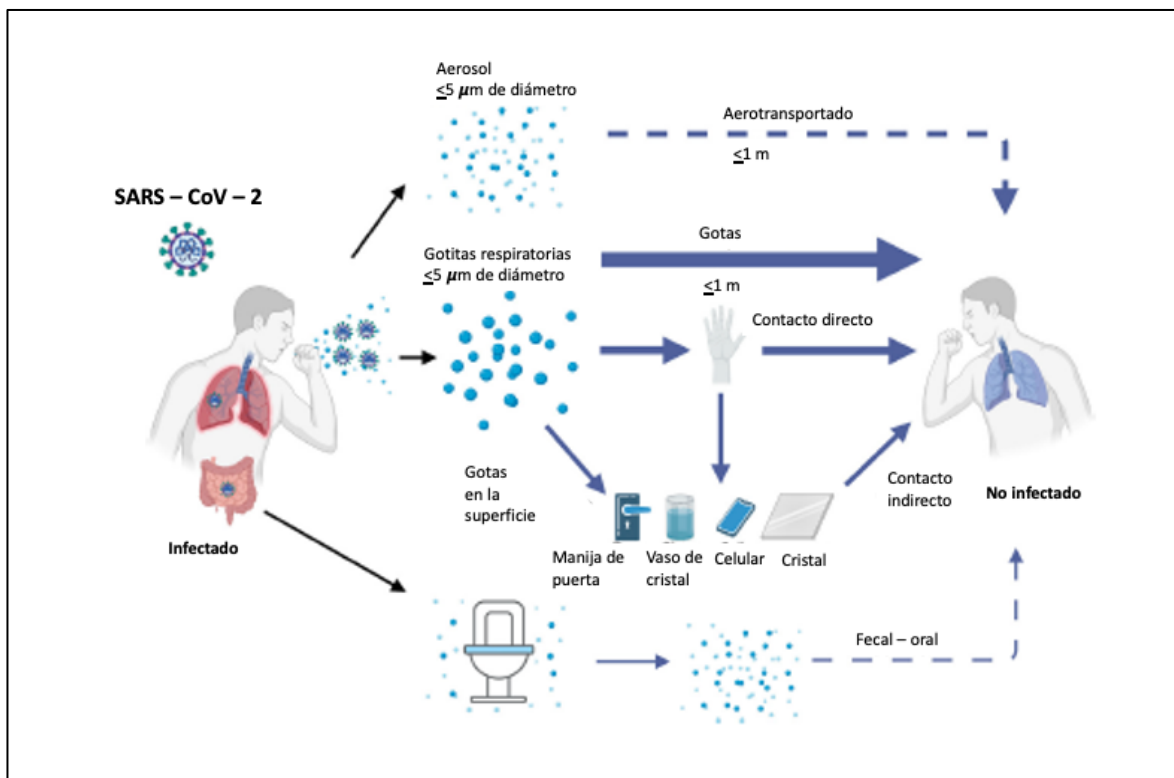


Figura 11. Rutas de Transmisión del Síndrome Respiratorio Agudo Severo Coronavirus 2. La transmisión por gotitas ($>5\mu\text{m}$) es el modo de transmisión más pronunciado y fuertemente implicado informado durante el pandemia. El contacto directo se propagó desde una persona infectada a una segunda persona no infectada la cual puede ser mediante diferentes vías. Tomado y Adaptado de Harrison A, Lin T, Wang P, 2020. (28)

Los receptores ECA-2 se encuentran ampliamente distribuidos en el organismo, pudiendo encontrarse en corazón, vasos sanguíneos, tracto intestinal, pulmones, células alveolares, vesícula biliar, riñón, testículos y túbulo renal. (28)

Para contextualizar es necesario recordar de que el genoma de SARS-CoV-2 se compone de cinco regiones teniendo la región codificante de la enzima de replicación, compuesta por los genes ORF1a y ORF1b, además de genes estructurales S,E,M y N que formaran las proteínas estructurales que tienen participación en el curso de la patogenia. (15)

Los genes ORF1a y ORF1b codifican poli proteínas que dan origen a una transcriptasa inversa, la cual una vez ubicada a nivel del retículo endoplásmico da inicio al proceso de replicación, transcripción y traducción viral, codificando a las proteínas estructurales que componen al virus (S,M,E,N). Estos subproductos virales se movilizan hacia los complejos del Retículo Endoplásmico y Golgi, para ser exportados como glicoproteínas que luego serán sometidas a un proceso de ensamblaje. Finalmente, por medio de vesículas los virus serán liberados por exocitosis para continuar infectando células pulmonares.

Al inicio de la replicación viral se puede producir piroptosis, apoptosis de células epiteliales y apoptosis de células endoteliales, sumado de infiltración pulmonar de linfocitos y una fuga vascular, generando la liberación de citoquinas y quimiocinas proinflamatorias, destacando el rol de la interleuquina IL-6. (29)

Como consecuencia se generará la activación de una cascada de señales potenciando la presencia de células B, células T, natural killer, células dendríticas y monocitos que incrementaran la reacción inflamatoria, provocando el síndrome de liberación de citoquinas (SLC), siendo una respuesta sistémica que causa una serie de manifestaciones clínicas secundarias que pueden conllevar a una falla multiorgánica. (30)

A nivel pulmonar citoquinas IL-1B, IL-6, IL-2, IL-7, IL-10, INF-gama, TNF-alfa, G-CSF, MCP1 y MIP1alfa, promueven un aumento en la permeabilidad vascular, de esta forma se facilita la salida de plasma y células sanguíneas hacia los alveolos generando daño pulmonar agudo que puede evolucionar a síndrome de distrés respiratorio agudo o también conocido Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA), afección potencialmente fatal que inhibe la entrada de oxígeno adecuado a los pulmones y causa la muerte. (31)

Como IL-6 es la principal interleuquina de este síndrome, puede además tener relación con disfunciones e isquemias a nivel del miocardio, inducir producción de proteínas hepáticas de fase aguda, daño hematológico, compromiso renal, inmunológico, dermatológico, etc. (27)

Por otra parte, la ECA-2 además de actuar como un receptor funcional para la unión e internalización de SARS-CoV-2, contrarresta fisiológicamente con la activación del sistema renina angiotensina aldosterona mediante la inactivación de la angiotensina II o AT-II.

Cuando el virus se une a ECA-2 e ingresa hacia el interior de la célula, se inhabilita funcionalmente este sistema impidiendo la activación AT-II, lo que puede provocar una disfunción y en consecuencia alteraciones en la presión arterial y equilibrio hidroelectrico, potenciando el proceso de inflamación y alteración de la permeabilidad vascular en las vías respiratorias. (30)

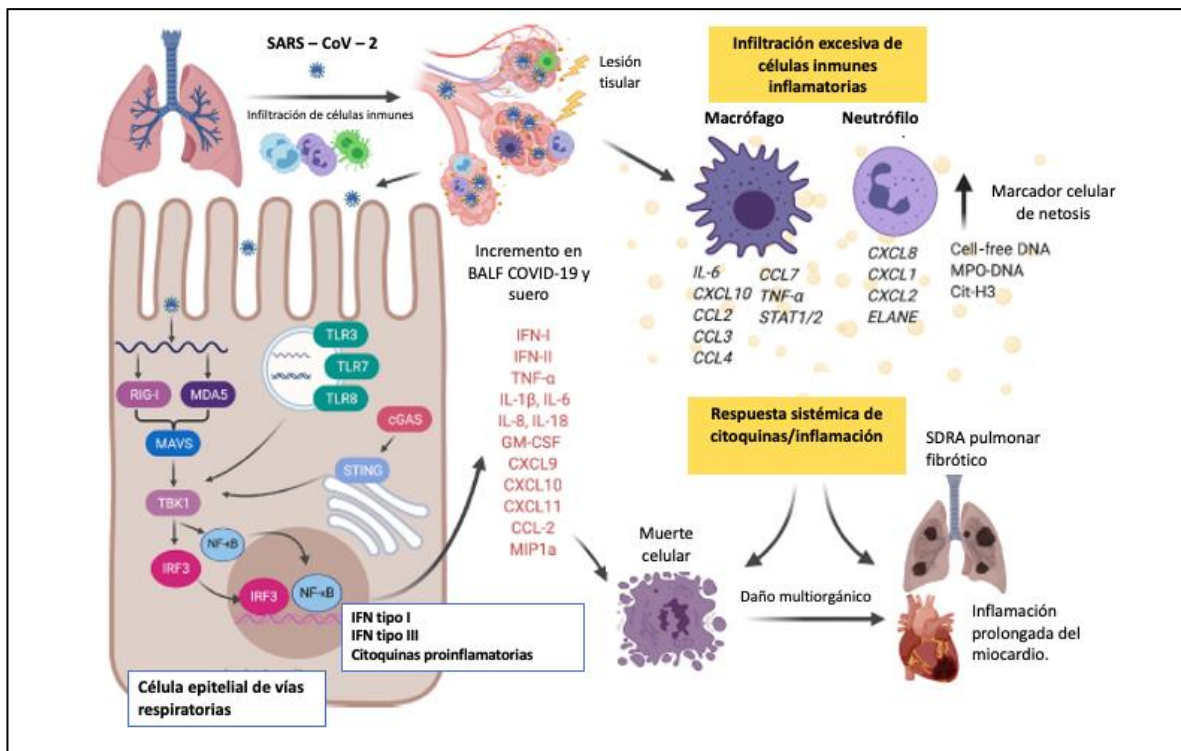


Figura 12. Descripción de la patología pulmonar en pacientes con enfermedad infecciosa por coronavirus 2019 (COVID-19). Después de la inhalación del síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) en el tracto respiratorio, el virus atraviesa profundamente la parte inferior del pulmón, donde infecta una variedad de células,

incluidas las células epiteliales de las vías respiratorias alveolares, las células endoteliales vasculares y los macrófagos alveolares. Al ingresar, es probable que SARS-CoV-2 detectada por sensores inmunitarios innatos citosólicos, así como por receptores endosomales tipo toll (TLR) que emiten señales aguas abajo para producir interferones tipo I/III (IFN) y mediadores proinflamatorios. La alta concentración de citocinas/quimiocinas inflamatorias amplifica el daño tisular destructivo a través de la disfunción endotelial y vasodilatación, permitiendo el reclutamiento de células inmunitarias, en este caso, macrófagos y neutrófilos. La fuga vascular y la función de barrera comprometida promueven endotelitis y edema pulmonar, lo que limita el intercambio de gases que luego facilita un ambiente hipóxico, lo que conduce a insuficiencia respiratoria/orgánica. El medio inflamatorio induce células endoteliales para regular al alza las moléculas de adhesión de leucocitos, promoviendo así la acumulación de células inmunitarias que también pueden contribuir a la rápida progresión de insuficiencia respiratoria. La hiperinflación en el pulmón induce además cambios transcripcionales en macrófagos y neutrófilos que perpetúan el daño tisular que finalmente conduce a un daño pulmonar irreversible. Tomado y Adaptado de Harrison A, Lin T, Wang P, 2020. (28)

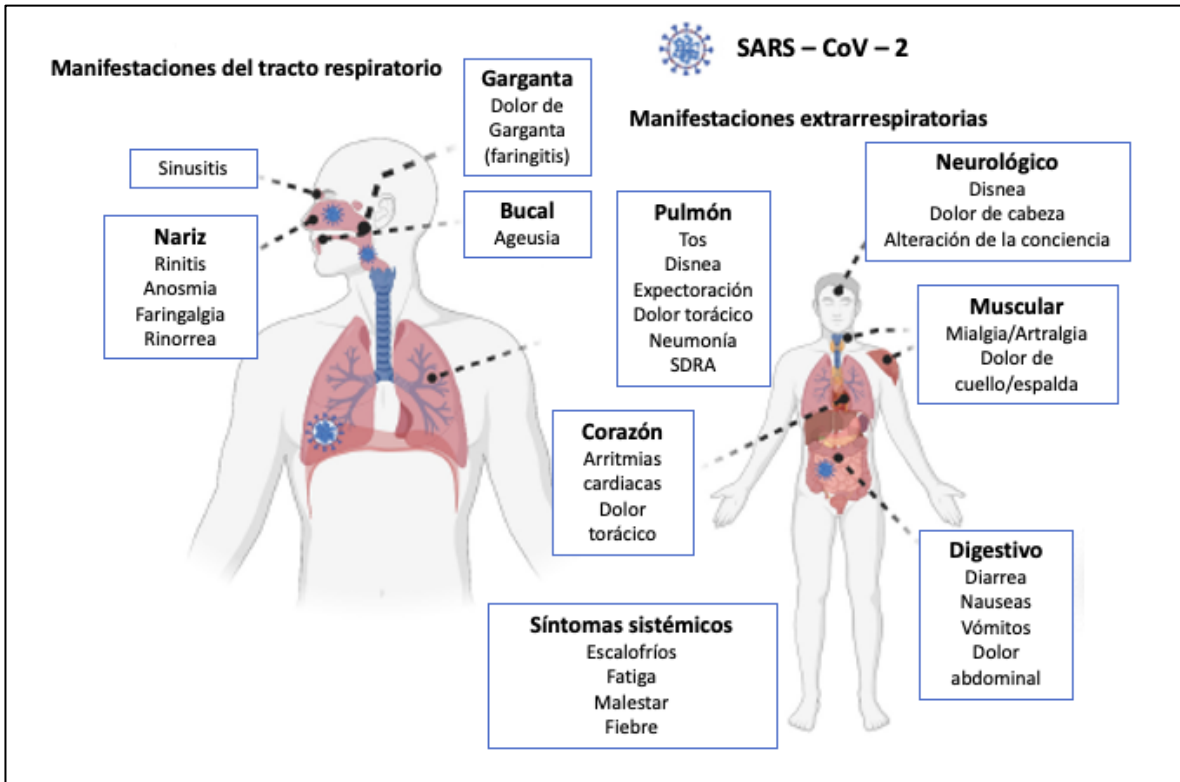


Figura 13. Síntomas Clínicos de la enfermedad infecciosa por SARS – CoV- 2. En la literatura se ha descrito que el virus puede afectar a múltiples órganos y en distinta gravedad. Las manifestaciones del tracto respiratorio superior suelen ser las más notorias en el paciente. Tomado y Adaptado de Harrison A, Lin T, Wang P, 2020. (28)

3.5 Variantes

SARS-CoV-2 evoluciona a medida que se producen cambios en el código genético (32). La caracterización genómica de SARS-CoV-2 se divide en diferentes grupos genéticos o clados, donde algunas mutaciones específicas definen los grupos genéticos virales o linajes que circulan actualmente a nivel global. A causa de procesos de microevolución y presión de selección, pueden aparecer algunas mutaciones adicionales que generan diferencias al interior de cada grupo genético, las cuales se denominan variantes, donde podemos encontrar. (33)

Tabla 5. Variantes de SARS-CoV-2 que circulan actualmente a nivel mundial.

Variante Alfa	Variante Beta	Variante Gamma	Variante Delta
<ul style="list-style-type: none"> • Detectada en Inglaterra. • Incrementa la transmisibilidad. • No aumentaría riesgo de reinfección. • Aumenta riesgo de hospitalización • Más riesgos de casos severos y muerte. • No disminuiría efectividad de las vacunas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Detectada en Sudáfrica. • Incrementa la transmisibilidad. • Leve aumento de re inserción. • Muy baja perdida de la efectividad de vacunas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Detectada en Japón y Brasil. • Incrementa transmisibilidad. • Aumento moderado de reinfección. • No afecta efectividad de las vacunas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Detectada en India. • Incrementa transmisibilidad. • Aumento moderado de reinfección. • Mínima/moderada disminución de efectividad de vacunas. • Se ha descrito una variante Delta con otra mutación, denominada Delta Plus que aumenta más su transmisibilidad.

La epidemiología mundial actual de SARS-CoV-2 se caracteriza por el predominio de la variante Delta, una tendencia decreciente en la proporción de las variantes Alfa, Beta y Gamma, y la aparición de Ómicron. (34)

Tabla 6. Variante de SARS – CoV – 2 Ómicron.

Variante Ómicron
<ul style="list-style-type: none">- Detectada en Sudáfrica- Presenta un elevado número de mutaciones.- Alta transmisibilidad, capacidad de transmisión hasta 3 veces mayor que la VOC Delta.- Puede evadir la respuesta inmune e incrementar el número de casos aún en poblaciones con alta cobertura de vacunación.- No produce un cuadro clínico más severo, no obstante, los individuos con esquema completo de vacunación presentan menor hospitalización y muerte.

Debido a la existencia de estas variantes del virus, el departamento de Salud y Servicios Humanos de los EE.UU estableció un grupo entre agencias por el SARS-CoV-2 (SIG) con la finalidad de mejorar la coordinación en el flujo de información, incluyendo los distintos centros para el control y la prevención de enfermedades (CDC), los Institutos Nacionales de la Salud (NIH), la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), la Autoridad de Investigación Biomédica Avanzada y de Desarrollo (BARDA), y el Departamento de Defensa (DoD). (32)

Este grupo interinstitucional se centra en la caracterización rápida de variantes emergentes y monitorea activamente su impacto potencial en contramedidas críticas contra el SARS-CoV-2, incluidas vacunas, terapias y diagnósticos. (32)

Por lo que en base a distintas características evidenciables entre las distintas variantes de SARS-CoV-2, se logró clasificarlas. En esta clasificación dictaminada por CDC encontramos:

Tabla 7. Variantes de SARS – CoV – 2 clasificadas de acuerdo a su impacto en la población mundial.

Variantes bajo monitoreo	Variantes de interés	Variante de preocupación	Variantes con grandes consecuencias
<ul style="list-style-type: none"> • Responde a todas las variantes que circulan en EE.UU • Puede asociarse a un impacto potencial o claro en las contramedidas médicas aprobadas. • No presentan riesgo significativo e inminente para la salud pública. 	<ul style="list-style-type: none"> • Marcadores genéticos específicos que se predice que afectarán la transmisión, el diagnóstico, la terapia o el escape inmunitario. • Evidencia de que es la causa de una mayor proporción de casos o grupos de brotes únicos. • Prevalencia limitada o expansión en los EE. UU. o en otros países. 	<ul style="list-style-type: none"> • Existe evidencia de aumento de transmisibilidad. • Puede generar cuadros más graves. • Reducción significativa en neutralización por anticuerpos generados durante la infección o vacunación previa. • Efectividad reducida de tratamientos y vacunas. • Pueden ocurrir fallas diagnósticas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Las medidas de prevención han reducido significativamente la efectividad en relación con otras variantes circulantes. • Fallo en pruebas diagnósticas • Disminución de efectividad de vacuna o protección muy baja. • Enfermedad clínica más grave, aumenta hospitalizaciones.

Es posible que dentro de las variantes asignadas a cada clasificación, puedan ser sometidas a cambios de forma periódica debido a su evolución, incumplimiento de criterios o aparición de nuevas cepas.

3.6 Tratamiento

Tras el inicio de los contagios por SARS-CoV-2 y su rápida expansión, tratar a los primeros pacientes infectados fue una tarea complicada por la ausencia de estudios asociados a este virus. Con los conocimientos actuales que se han basado en reportes de casos, estudios observacionales e indicaciones de expertos, se han realizado recomendaciones para tratar a los afectados, sin embargo no se ha logrado dilucidar lineamientos para un tratamiento totalmente efectivo. (35)

En la mayoría de los pacientes la infección se manifiesta con síntomas leves o asintomática. En la minoría de los pacientes la infección puede resultar en síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva. Las medidas de aislamiento son decisivas para evitar la transmisión de la enfermedad a la población general y a las personas enfermas proveer tratamiento. (35)

En la última actualización de la guía “Therapeutics and COVID-19: living” publicada por la OMS, se describen las recomendaciones actualizadas de la Organización para el uso de terapias en el tratamiento de COVID-19, sin mencionar que continuamente se publican artículos relacionados al tema. (36)

De acuerdo a ello, el tratamiento a pacientes inicia con la clasificación según gravedad del afectado, definiendo :

Tabla 8. Clasificación de paciente COVID de acuerdo a criterios establecidos por la OMS.

COVID critico	COVID grave	COVID no grave (leve/moderado)
<ul style="list-style-type: none"> Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), sepsis, choque séptico u otras afecciones que normalmente requerirían la provisión de terapias de soporte vital, como ARM (invasiva o no invasiva) o terapia vasopresora. 	<ul style="list-style-type: none"> Saturación de oxígeno <90% respirando aire ambiente. Frecuencia respiratoria >30 respiraciones por minuto en adultos y niños >5 años; ≥40 respiraciones en niños de 1 a 5 años; ≥50 en niños de 2 a 11 meses; y ≥60 en niños <2 meses Signos de dificultad respiratoria grave: uso de músculos accesorios, incapacidad para pronunciar frases completas y, en los niños, retracción muy grave de la pared torácica, gruñidos, cianosis central o presencia de cualquier otro signo de gravedad. 	<ul style="list-style-type: none"> Ausencia de los criterios de COVID-19 grave o crítica.

Tanto al paciente critico como grave, se admiten a la unidad de cuidados intensivos y se inicia el protocolo de infección respiratoria aguda, con el fin de manejar y mitigar las posibles complicaciones. Mientras que aquellos que presentan la enfermedad de forma leve, se le da un manejo básico y se evalúa en caso de existir deterioro clínico. (37)

Una vez clasificada la gravedad del paciente inicia el tratamiento farmacológico en paciente COVID, en el cual se han propuesto diversos medicamentos.

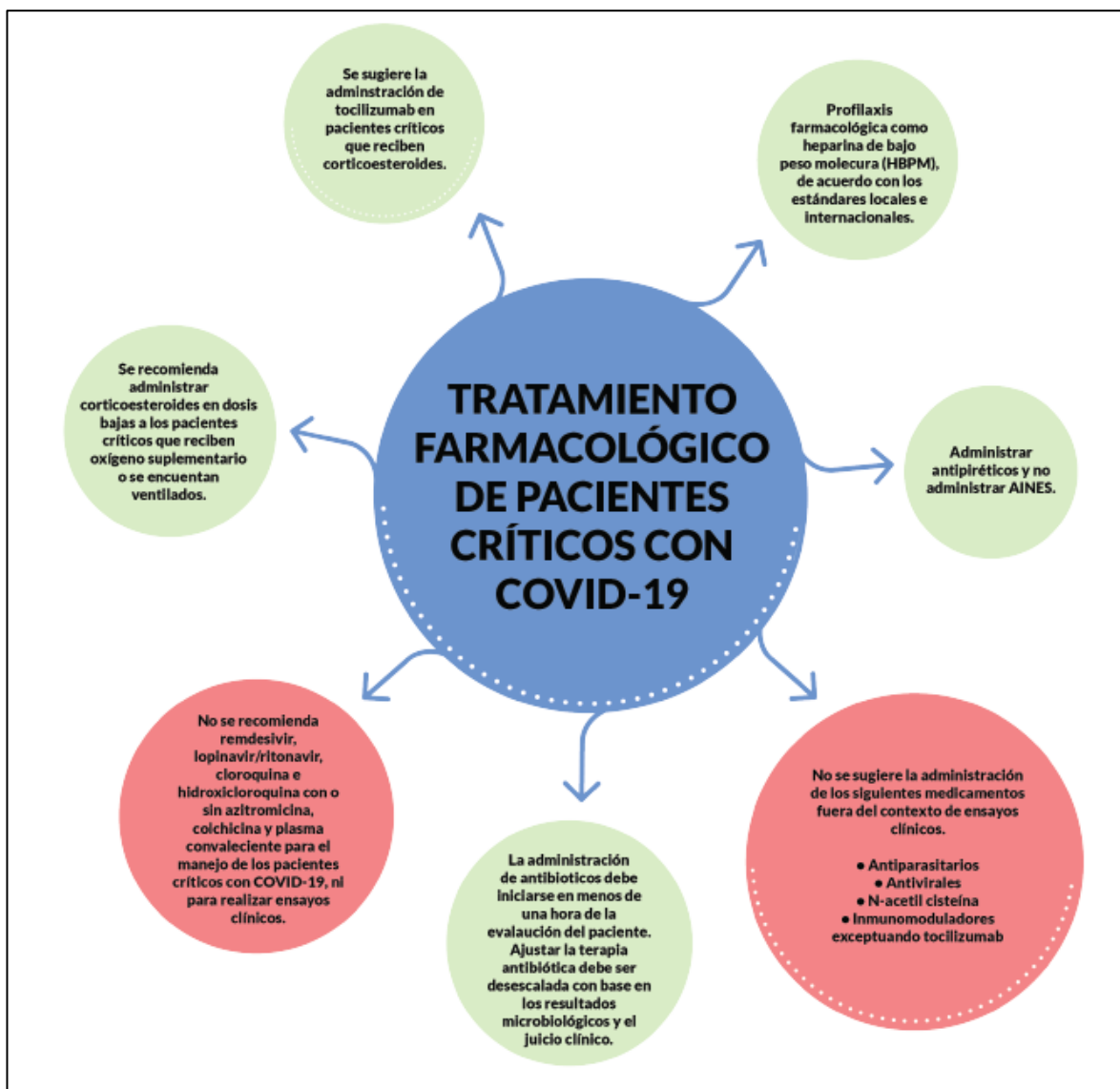


Figura 14. Tratamientos farmacológicos de pacientes críticos con Covid-19 según guía para el cuidado de pacientes adultos críticos con covid-19 en las américas. Tomado de Organización Mundial de la salud y Organización Panamericana de Salud, 2021. (37)

Como se mencionó anteriormente, en la última actualización de la guía “Therapeutics and COVID-19: living” y además de la “lista de medicamentos esenciales para el manejo de pacientes que ingresan a unidades de cuidados intensivos con sospecha o diagnóstico confirmado de COVID-19 “ de acuerdo al manejo farmacológico del paciente con COVID – 19 hay medicamentos de recomendación sugerente.

Tabla 9. Lista de medicamentos utilizados durante el tratamiento de paciente COVID – 19 .

Medicamento	Utilidad/Función
Norepinefrina	<ul style="list-style-type: none"> - Se administra como agente vasoactivo de primera línea en pacientes críticos en estado de choque. (paciente crítico COVID-19 , y shock cardiogénico o séptico en los cuales se deba realizar un sostén hemodinámico).
Vasopresina o epinefrina	<ul style="list-style-type: none"> - Utilizado en ausencia de medicamento de primera línea en paciente crítico en estado de choque. - Medicamento vasopresor como agente de segunda línea.
Dobutamina	<ul style="list-style-type: none"> - Utilizado en críticos en estado de choque con datos de insuficiencia cardíaca e hipoperfusión persistente posterior a reanimación con líquidos y norepinefrina.
Corticoesteroides (bajas dosis)	<ul style="list-style-type: none"> - Se recomienda administrar en dosis bajas a los pacientes críticos que reciben oxígeno suplementario o se encuentran ventilados, con el fin de disminuir la mortalidad y la progresión a ventilación mecánica invasiva. - Críticos en estado de choque que requieren la adición de un segundo vasopresor.
Tocilizumab	<ul style="list-style-type: none"> - Utilizado en pacientes críticos que reciben corticoesteroides (utilizado en combinación). Responden al antagonizar la unión de la IL-6 con su receptor, bloquean el proceso de señalización de la citocina, reduciendo la inflamación y el daño tisular correspondiente.

Agentes antimicrobianos o antibacterianos	<ul style="list-style-type: none"> - Utilizado en paciente críticos bajo ventilación mecánica, en casos de infecciones como neumopatías asociadas a respirador, sepsis, etc. - El tratamiento antibiótico debe basarse en el diagnóstico clínico, tiempo transcurrido, entre el ingreso al hospital y el diagnóstico de sepsis, y datos epidemiológicos locales de sensibilidad antimicrobiana.
Antipiréticos	<ul style="list-style-type: none"> - Críticos que desarrollen fiebre
Haloperidol	<ul style="list-style-type: none"> - Medicamento para sedación. - Críticos que no han respondido a intervenciones no farmacológicas para el manejo de delirio.

3.7 Profilaxis

Las vacunas salvan entre 2 y 3 millones de vidas cada año y protegen a toda la población contra más de una docena de enfermedades potencialmente mortales. (38) Debido a la rápida expansión del virus, las altas cifras de contagio y decesos, se dio como respuesta generalizada la iniciativa a la creación de vacunas para proteger a la población contra SARS – CoV – 2 . Para fines del 2020, tres vacunas contra la COVID-19 habían recibido autorización para uso en emergencias o habían sido incluidas en la lista de uso en emergencias por autoridades regulatorias . (39) Aunque estas vacunas ya se encuentran aprobadas para su uso, la eficacia y seguridad siguen siendo un objeto estrecho de seguimiento, incluso después de su introducción en un país.

Estas tienen por función prevenir la enfermedad grave y la hospitalización frente a las variantes de mayor preocupación como son Delta y Ómicron. La inmunidad, ayuda a las personas vacunadas a luchar contra el virus en caso de infección, reduce la probabilidad de que lo contagien a otras personas y, por tanto, también protege a estas. Actualmente a nivel mundial se cuenta con 11 vacunas disponibles para la población (40), donde podemos encontrar:

- CoronaVac (Sinovac)
- Vero cell (Sinopharm)

- ChAdOx1-S – (AstraZeneca),
- Recombinant novel coronavirus vaccine / Recombinant COVID – 19 vaccines (CanSino Biological)
- Ad26.COV2. S (Janssen)
- mRNA-1273 (Moderna)
- BNT162b2 (Pfizer)
- MVC-COV1901 (Medigen Vaccine Biologics)
- mRNA-1273.351 (Moderna)

Respecto al tipo de vacunas, se cuenta con vacunas con virus inactivados, vacunas basadas en proteínas, vacunas de vectores víricos y vacunas de ARN y ADN.

Tabla 10. Tipos de vacunas según su composición.

Tipo de vacuna	Descripción
Virus inactivado o debilitados	<ul style="list-style-type: none"> • Utilizan una forma del virus que ha sido inactivada o atenuada para que no cause la enfermedad, pero genere una respuesta inmunitaria.
Basada en proteínas	<ul style="list-style-type: none"> • Utilizan fragmentos inofensivos de proteínas o carcasas de proteínas que imitan al virus COVID-19 con el objetivo de obtener una respuesta inmunitaria segura.
Vectores víricos	<ul style="list-style-type: none"> • Emplean un virus seguro que no puede causar la enfermedad, pero que sirve de plataforma para producir proteínas de coronavirus con el fin de provocar una respuesta inmunitaria.
ARN y ADN	<ul style="list-style-type: none"> • Utiliza ARN o el ADN manipulado genéticamente para crear una proteína que, a su vez, induce una respuesta inmunitaria de forma segura.

El departamento de Farmacovigilancia de vacunas para COVID – 19, se realiza un monitoreo continuo de las vacunas en estudio en las diferentes etapas, para finalmente ser aprobadas. (40) Finalmente, de acuerdo a datos proporcionados por cantidad de personas

vacunadas contra COVID – 19, el 65,9% de la población mundial ha recibido al menos una dosis de vacuna contra el COVID – 19. Se han administrado 11.850 millones de dosis en todo el mundo y ahora se administran 5,98 millones cada día, solo el 16,2% de las personas en países de bajos ingresos han recibido al menos una dosis. Hasta la fecha 02 de Junio, Chile se posiciona en el segundo lugar, con un 91% de su población inmunizada. (41)

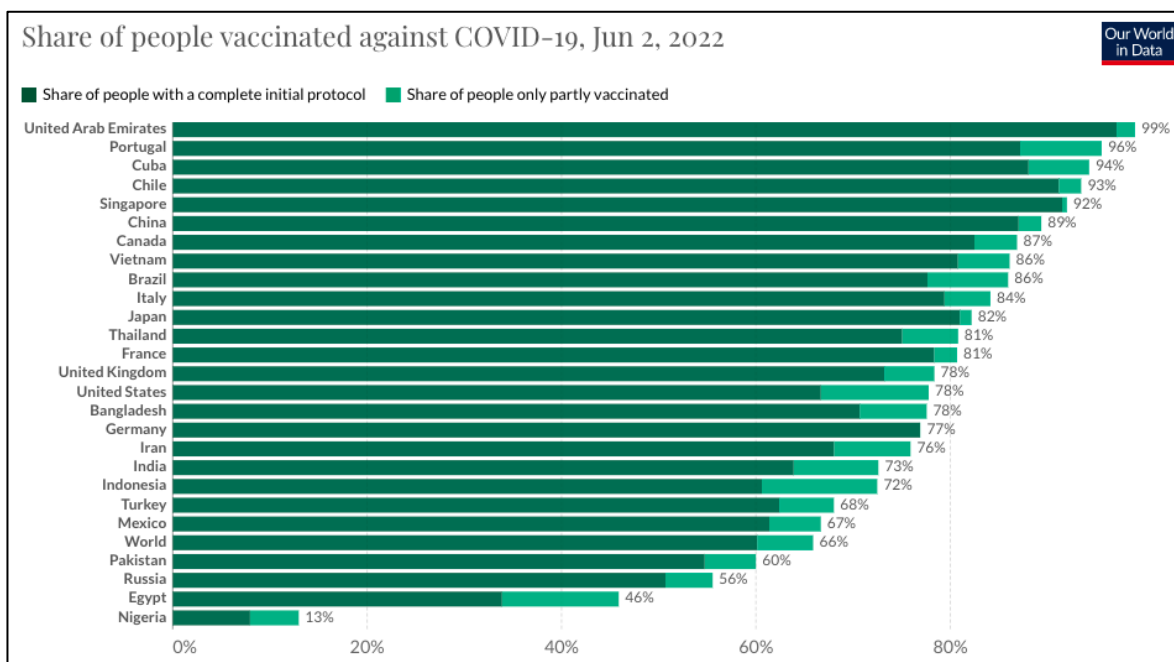


Figura 15. Proporción de personas vacunadas contra COVID – 19 , 2 de junio 2022.

Tomado de Coronavirus (COVID – 19) Vaccinations. (41)

3.8 Epidemiología

Tras la aparición de una enfermedad por un nuevo Coronavirus, se registró una rápida propagación a escala comunitaria, nacional, e internacional, con el aumento exponencial de número de casos y muertes. (42) Para el año 2020 la situación en números en las Américas era de 188.949 casos confirmados con 3.561 muertes, actualmente en el último informe emitido por la OPS el 25 de marzo del 2022, el recuento es de 150.965.019 casos confirmados con una cifra de muertes registradas de 2.703.420. (16)

Paralelamente, entidades mundiales de salud como la OMS, CDC, OPS, entre otras, han emitido alertas epidemiológicas, con el fin de informar a los estados miembros acerca de la ocurrencia de un evento de salud pública que pudiera generar gran impacto. Frente a la situación actual se suman las últimas dos alertas emitidas, el 19 de marzo del 2022 la Alerta epidemiológica Enfermedad por Coronavirus (COVID – 19) debido al aumento de casos, hospitalizaciones y defunciones por el virus, que se registró principalmente en regiones de África, Europa y Pacífico Occidental. A nivel global los países que registraron un mayor incremento fueron : Vietnam (65%), República de Corea (44%), Países bajos (42%) y Alemania (22%). (43)

Distinto es el caso en la región de las Américas, desde la semana 3 del año 2022 se registró una tendencia decreciente en el número de casos notificados , sin embargo esto cambió desde la semana 10, se observó un incremento relativo de casos de diversa magnitud, y además se hizo mención por primera vez, que casos de variante Ómicron superaron en número los casos de variante Delta. (43)

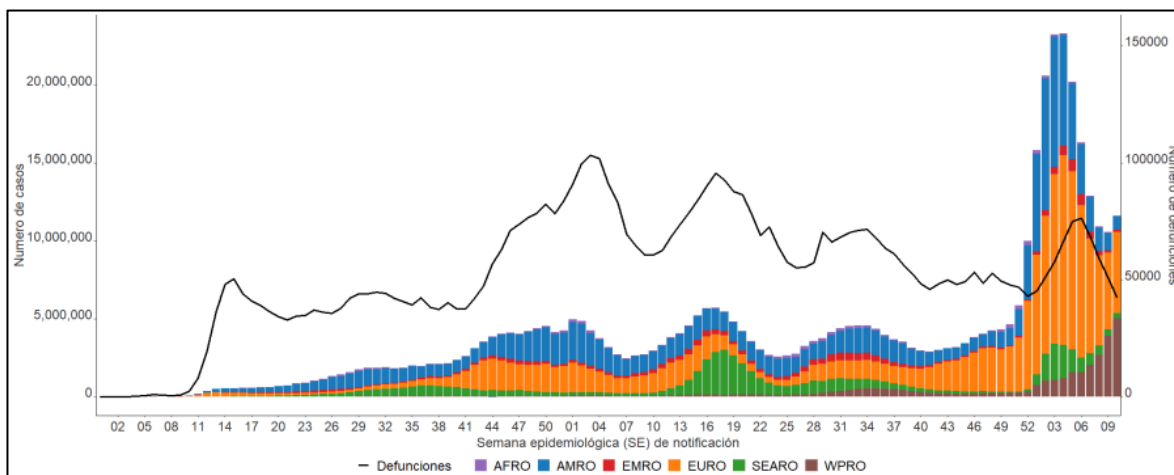


Figura 16. Distribución de casos y de Distribución de casos y defunciones confirmadas de COVID-19. Distribución por semana epidemiológica (SE) de notificación, a nivel global, por Región de la OMS. Hasta la SE 10, 2022. Tomado de Alerta Epidemiológica Enfermedad por Coronavirus. (43)

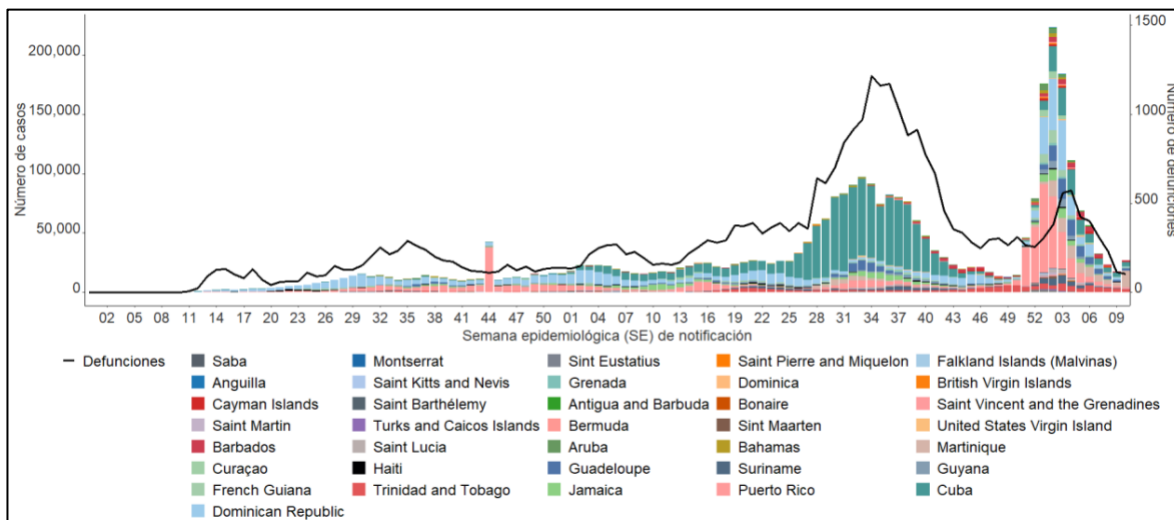


Figura 17. Distribución de los casos confirmados de COVID-19 y defunciones por país/territorio y por semana epidemiológica de notificación. Subregión del Caribe y las Islas del Océano Atlántico. Hasta la SE 10 de 2022. Tomado de Alerta Epidemiológica Enfermedad por coronavirus. (43)

El 13 de abril del 2022 se emite la última alerta hasta la fecha, por la emergencia de sub linajes y eventos de recombinación por la evolución genética de SARS – CoV – 2 , surgido a partir ante la identificación de diferentes sub linajes de la variante Ómicron y la ocurrencia de eventos de recombinación, a pesar de que las mutaciones son un evento natural y esperado dentro del proceso evolutivo de un virus. Sin embargo, esta variante se propaga rápidamente a nivel mundial, siendo notificada en 53 países y territorios, mostrando diferentes sublinajes que han aparecido en este último tiempo, recomendando mantener vigilancia genómica y notificando de manera inmediata la primera detección. (44)

3.8.1 Situación a nivel nacional

En nuestro país el Ministerio de Salud se ha encargado de monitorear día a día los casos reportados por COVID – 19 debido a las acciones de testeo, trazabilidad y aislamiento (TTA), de esta forma se busca facilitar la disponibilidad de exámenes fuera de los centro de salud y así permitir un diagnóstico precoz de la enfermedad, para contribuir con información homogénea que permita conocer la tendencia, magnitud y gravedad de los eventos.

En el último informe epidemiológico N°187 : Enfermedad por SARS – CoV – 2 (COVID – 19) hasta el 22 de mayo de 2022, han ocurrido 4.001.224 casos de COVID – 19, (3.647.361 con confirmación de laboratorio y 353.863 probables, sin confirmación de laboratorio), siendo la cantidad total de casos diagnosticados desde el 3 de marzo del 2020, fecha del primer caso hasta el último informe emitido. (45)

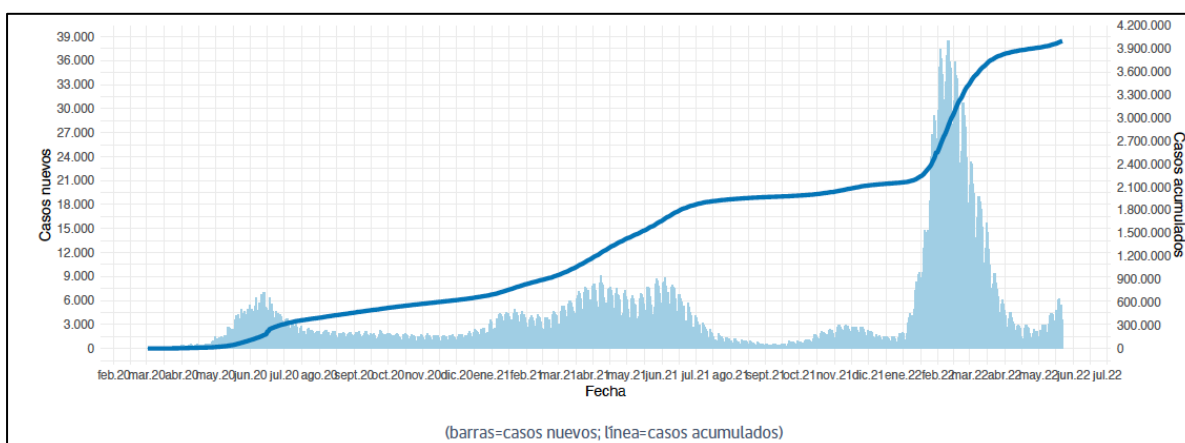


Figura 18. Número de casos nuevos confirmados y acumulados de COVID-19 (incluye probables) según fecha de reporte. Chile, al 22-05-2022. Tomando de Informe epidemiológico N°187 : Enfermedad por SARS – CoV – 2 (COVID – 19) (45)

Actualmente Chile, cuenta con el Plan de acción Seguimos Cuidándonos, Paso a Paso, otorgando información epidemiológica actual día a día a los ciudadanos, a la fecha 02 de junio 2022, existe un total de 3.720.334 casos confirmados acumulados a nivel nacional, 8.513 casos nuevos a nivel nacional y 45.856 fallecidos.

Finalmente, nuestro país cuenta con un área de vigilancia genómica para SARS – CoV – 2 perteneciente al Instituto de Salud Pública, debido a la acumulación de mutaciones en su genoma viral. A causa de procesos de microevolución y presión de selección, pueden aparecer algunas mutaciones adicionales que generan diferencias al interior de cada grupo genético, denominadas variantes. (46)

La vigilancia genómica contribuye a investigar el impacto que pueden causar las variantes en la transmisión del virus, la severidad del cuadro clínico, la efectividad de las vacunas y tratamientos médicos. (47)

Frente al incremento de variantes se debe tener en cuenta las limitaciones de los sistemas de vigilancia, la capacidad de los países y territorios para secuenciar las muestras y las diferencias en la selección de las muestras a secuenciar. (48) En Chile, los criterios epidemiológicos para la selección de muestras a secuenciar, definidos por el Ministerio de Salud, son: vigilancia genómica en establecimientos de salud y laboratorios de la red de vigilancia de virus respiratorios ISP, vigilancia genómica en fronteras, vigilancia genómica en brotes y vigilancia genómica en grupos especiales. (49) Actualmente las variantes vigiladas corresponden a las variantes de preocupación (VOC) dictaminadas por la OMS, siendo variante Delta y Ómicron. (49)

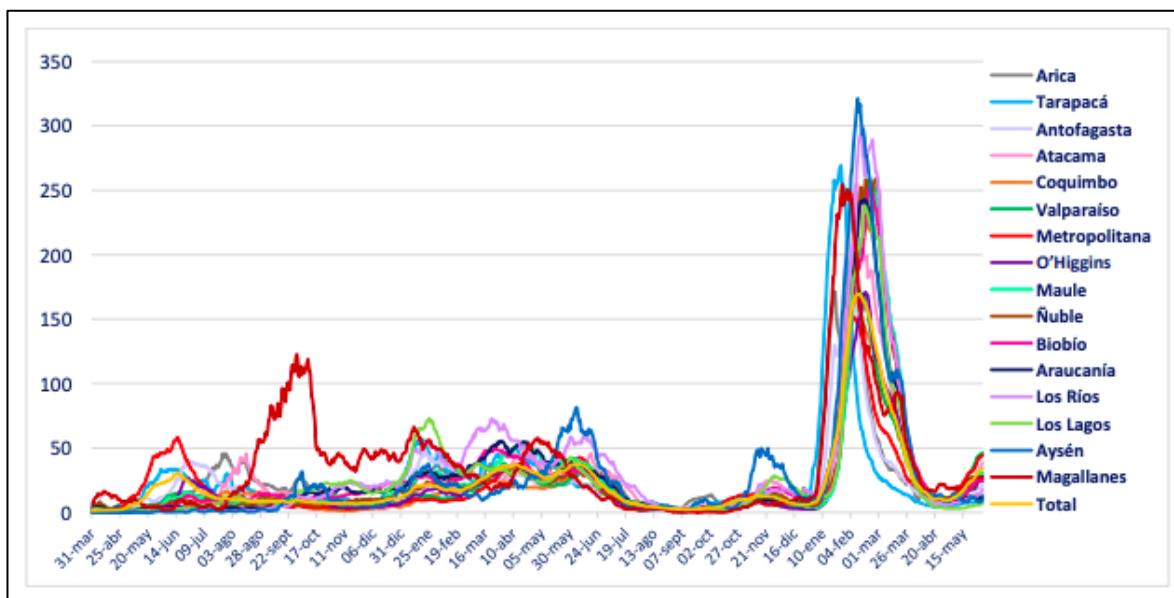


Figura 19. Número total de muestras recibidas, según secuenciación y porcentaje de muestras secuenciadas en relación a las recibidas, por mes. Chile, 2021-2022. Tomado de Vigilancia Genómica SARS – CoV – 2 ISP. (49)

4 CONCLUSIONES

SARS – CoV – 2 es un virus que genera una enfermedad de tipo zoonótica, con un reservorio natural en el murciélago y un huésped intermedio en el pangolín. Cuenta con una estructura en forma de corona, con un tamaño que va desde los 60 – 140 nm. Es un virus envuelto por lo que se replica a nivel del citoplasma de las células hospedadoras animales.

A partir de su genoma se dilucido que se sintetizan las proteínas necesarias para llevar a cabo el proceso de replicación, encontrando proteínas estructurales, no estructurales y un complejo replicasa transcriptasa, los que al actuar en conjunto llevan a cabo el proceso de la replicación viral.

Dentro de las manifestaciones clínicas del virus estas aún son inciertas, ya que se ha observado que puede afectar distintos órganos y con cuadros que pueden aumentar o disminuir su gravedad, aunque debe tenerse en cuenta el tipo de variante y factores de riesgo asociados al paciente como la edad u enfermedades de base. Las manifestaciones clínicas más notorias son las asociadas al tracto respiratorio superior, presentándose cuadros de sinusitis, rinitis, neumonía, SDRA y faringitis, sin embargo se ha observado daño a nivel neurológico, cardiaco, muscular, digestivo y sistémico, lo que pone en duda el órgano que ataca puntualmente el virus.

Respecto a su tratamiento, inicialmente con la rápida expansión del virus tratar a los primeros pacientes infectados fue una tarea complicada por la ausencia de estudios asociados a SARS-CoV – 2 . Dos años más tardes, el tratamiento ha sido orientado a la gravedad de su cuadro, ya sea crítico, grave y no grave. En aquellos cuadros donde se requiere que el paciente sea internado debido a un estado grave o crítico, se pueden administrar esencialmente medicamentos: vasoactivos, corticoides, antimicrobianos, antibacterianos, antipiréticos y sedantes, con el fin de manejar y mitigar las complicaciones.

Las vacunas son el medio de profilaxis más útil para esta desconocida enfermedad, aprobadas a fines del 2020 buscan prevenir cuadros graves y la hospitalización de pacientes, frente a variantes de mayor preocupación como Delta y Ómicron.

Actualmente el mercado cuenta con 11 vacunas disponibles que han permitido que el 65,9% de la población mundial haya recibido al menos una dosis contra el virus. Nuestro país cuenta con el segundo lugar a nivel mundial con el 91% de la población inmunizada, sin embargo con el surgimiento de nuevas variantes, son necesarios los estudios de forma periódica para combatir esta pandemia y evitar más pérdidas humanas, por lo que se mantiene una actualización constante respecto a estudios y fases en las que se encuentran diversas vacunas.

Finalmente la epidemiología es la que nos proporciona un monitoreo diario del número de casos tanto a nivel nacional y mundial. Con el aumento de casos se emiten alertas epidemiológicas con el fin de alertar e informar a los estados miembros acerca de posibles eventos que pueden atentar gravemente contra la salud pública.

Durante estos últimos meses se ha observado un incremento en el número de casos a nivel mundial, esto es lo que reporta China diariamente. En el mes de junio, nuestro país ha presentado un incremento de casos con una alta positividad, aunque contamos con un plan de acción establecido por el Ministerio de Salud, es necesario que se siga educando y fortaleciendo a la población sobre las medidas básicas de protección, el cumplimiento de aforos y medidas básicas pero esenciales como el lavado de manos; es necesario que se mantenga y refuerce el testeo de casos, los puntos de vacunación y la entrega información clara y certera con el fin orientar a la población en la toma correcta de decisiones.

REFERENCIAS

1. Peña C, Faundez N. Introducción a la virología I. Boletín Micológico. 2019; 33(2).
2. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Microbiología Médica. 7th ed. DRK , editor. Barcelona: Elsevier; 2013.
3. Carballal G, Oubiña JR. Virología Médica. 4th ed. Mestre EO, editor. Buenos Aires: Corpus; 2014.
4. Comité internacional de taxonomía de Virus. Cambios en la taxonomía de virus y los Estatutos ratificados por el Comité Internacional de Taxonomía de Virus. [Online]; 2020. Acceso 03 de Noviembre de 2021. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00705-020-04752-x>.
5. Vargas M. Virología Médica. 2nd ed. ISBN , editor. Bogotá: El manual moderno; 2016.
6. Sanchez Conde M. Infecciones Víricas. Medicine. 2010; 59(10).
7. Elsevier Connect. Virología estructura del virión, la partícula vírica. [Online]; 2021. Acceso 05 de Noviembre de 2021. Disponible en: <https://www.elsevier.com/es-es/connect/medicina/edu-virologia-estructura-del-virion-particula-virica>.
8. Yesudhas D, Srivastava A, Gromiha MM. COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics. Springer Nature. 2020; 49.
9. Wu H. E. Síndrome respiratorio agudo severo. Revista Chilena de pediatría. 2003; 74(4).
10. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. [Online].; 2020. Acceso 03 de Julio de 2021. Disponible en: <https://www.cdc.gov/sars/index-sp.html>.
11. Marra MA, Jones SM, Astell CR, et al. The Genome Sequence of the SARS-Associated Coronavirus. Science. 2003; 300.
12. Crocco Abalos P, Verdugo Sobral A. Alerta epidemiológica por brote de Síndrome Respiratorio del Medio Oriente por Coronavirus, MERS-CoV. Ordenanza. Santiago: Ministerio de Salud Pública, Epidemiología.

- 13 Organización Mundial de la Salud. Coronavirus causante del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV. [Online]; 2019. Acceso 14 de Julio de 2021. Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-\(mers-cov\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-(mers-cov)).
- 14 Woo P, Huang Y, Lau S, et al. Coronavirus Genomics and Bioinformatics Analysis. MDPI. 2020; 2(8).
- 15 Lam-Cabanillas E, Risco AL, Risco KL, et al. BASES MOLECULARES DE LA PATOGÉNESIS DE COVID-19 Y ESTUDIOS IN SILICO DE POSIBLES TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS. Facultad de medicina humana. 2021; 21(2).
- 16 Organización Panamericana de Salud. Covid - 19. Respuesta de la OPS/OMS Reporte 74 (8 de abril 2022). [Online].; 2022. Acceso 1 de Junio de 2022. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/covid-19-respuesta-opsoms-reporte-74-8-abril-2022>.
- 17 Santos Sanchez N, Salas Coronado R. Origen, características estructurales, medidas de prevención, diagnóstico y fármacos potenciales para prevenir y controlar COVID-19. Medwave. 2020; 8(20).
- 18 Laude H, Van Reeth K, Pensaert M. Porcine respiratory coronavirus: molecular features and virus-host interactions. Vet Res. 1993; 2(24).
- 19 Schoch C, et al. Taxonomía del NCBI: una actualización completa sobre conservación, recursos y herramientas. Base de datos (Oxford). [Online]; 2020. Acceso 08 de 07 de 2021. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi?id=2697049>.
- 20 Kirtipal N, Bharadwaj S, Kang Sg. From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. Infections, genetics and evolution. ELSEVIER. 2020; 85.
- 21 Srinivasan S, Cui H, Gao Z, et al. Structural Genomics of SARS-CoV-2 Indicates Evolutionary Conserved Functional Regions of Viral Proteins. Viruses. 2020; 12(360).

- 22 Masters P. The Molecular Biology of Coronaviruses. En Maramorosh K, Shatkin A. . Advances in virus research. New York; 2006. p. 193 - 292.
- 23 Schoeman D, Fielding B. Coronavirus envelope protein: current knowledge. Virology . Journal. 2019; 16(69).
- 24 Parker M, Masters P. Sequence comparison of the N genes of five strains of the . coronavirus mouse hepatitis virus suggests a three domain structure for the nucleocapsid protein. En Virology. New York: Elsevier; 1990. p. 463 - 468.
- 25 Chen Y, Liu Q, Guo D. Coronavirus emergentes: estructura del genoma, replicación y . patogénesis. Medical Virology. 2020;(92).
- 26 Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends . on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. Cell. 2020; 181.
- 27 Sajjad H, Majeed M, Imtial S, et al. Origin, Pathogenesis, Diagnosis and Treatment . Options for SARS-CoV-2: A Review. Biologia. 2021; 76(2655 - 2673).
- 28 Harrison A, Lin T, Wuang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and . Pathogenesis. Frontiers of Medicine. 2020; 41(12).
- 29 Yang M. Cell Pyroptosis, a Potential Pathogenic Mechanism of 2019-nCoV Infection. . [Online].; 2020. Acceso 29 de Marzo de 2022. Disponible en: https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3527420.
- 30 Abarca B, Vargas J, Garcia J. Caracterización patogénica, clínica y diagnóstica de la . pandemia por SARS-CoV-2. Infectologia al día RCI. 2020; 37(3).
- 31 Matthay M, Zemans R, Zimmerman G, et al. Acute respiratory distress syndrome. . Nature reviews disease primers. 2019; 5(18).
- 32 Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE.UU. Clasificaciones y definiciones . de variantes de SARS-CoV-2". [Online]; 2022. Acceso 23 de Mayo de 2022. Disponible en: https://www.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.

- 33 Salud OPdIS/OMdl. Actualización epidemiológica: Variantes de SARS-CoV2 en las . Americas. Washington, DC: OPS/OMS.
- 34 (PAHO) OPdS. Coronavirus disease (COVID-19): Variants of SARS-COV-2 / Q&A. . [Online] Acceso 23 de Mayode 2022. Disponible en:
<https://www.paho.org/en/coronavirus-disease-covid-19-variants-sars-cov-2-qa>.
- 35 Organización Mundial de la Salud / Organización Panamericana de Salud. Lista de . medicamentos esenciales para el manejo de pacientes que ingresan a unidades de cuidados intensivos con sospecha o diagnóstico confirmado de COVID-19. Guia. Washington, D.C: OMS / PAHO.
- 36 World Healt Organization. Therapeutics and COVID-19: living guideline. [Online]; . 2022. Acceso 23 de Mayode 2022. Disponible en:
<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.3>.
- 37 Organización Mundial de la salud / Organización Panamericana de la Salud. Guia para . el cuidado de pacientes adultos críticos con Covid-19 en las Américas. Guía. OMS / PAHO.
- 38 Organización Panamericana de Salud. Comunicación sobre vacunación segura: . Orientaciones para apoyar al personal de salud en la comunicación con madres, padres, cuidadores y pacientes. [Online].; 2021. Acceso 03 de Junio de 2022. Disponible en:
<https://iris.paho.org/handle/10665.2/53014>.
- 39 Organización Panamericana de Salud. Evaluación de la efectividad de las vacunas . contra la COVID-19. Orientación provisional. 17 de marzo del 2021. [Online].; 2021. Acceso 3 de Junio de 2022. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/54270>.
- 40 Organización Panamericana de la Salud. Pharmacovigilance for COVID-19 vaccines. . [Online]; 2022. Acceso 03 de Juniode 2022. Disponible en: <https://covid-19pharmacovigilance.paho.org/>.
- 41 Our World in data, University of Oxford. Coronavirus (COVID-19) Vaccinations. . [Online]; 2022. Acceso 3 de Juniode 2022. Disponible en:
<https://ourworldindata.org/covid-vaccinations?country=~CHL>.

- 42 IRIS PAHO. Informe de situación COVID-19, n.1 (31 de marzo del 2020). [Online].; . 2020. Acceso 01 de Junio de 2022. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52404>.
- 43 Organización Mundial de la Salud. Alerta Epidemiológica Enfermedad por coronavirus . (COVID-19). Actualización epidemilógica. Washington, D.C: Organización Mundial de la Salud.
- 44 Organización Mundial de la Salud. Emergencia de sublinajes y eventos de . recombinación: evolución genética del SARS-CoV-2. Actualización epidemiológica. Washington, D.C: OMS / OPS.
- 45 informe epidemiológico N°187 : Enfermedad por SARS – CoV – 2 (COVID – 19). . Informe epidemiológico. Santiago: Ministerio de Salud, Gobierno de Chile, Departamento de Epidemiología.
- 46 Organización Panamericana de Salud. Epidemiological Update: Occurrence of variants . of SARS-CoV-2 in the Americas. [Online].; 2021. Acceso 03 de Junio de 2022. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/53239>.
- 47 Centers for Disease Control and Prevention. COVID Data Tracker. [Online]; 2020. . Acceso 03 de Juniode 2022. Disponible en: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker>.
- 48 Ministerio de Salud de Chile, Gobierno de Chile. Reporte circulación de variantes . SARS-CoV-2 en Chile. [Online]; 2021. Acceso 03 de Juniode 2022. Disponible en: <https://www.minsal.cl/nuevo-coronavirus-2019-ncov/informe-epidemiologico-covid-19/>.
- 49 Instituto de Salud Publica, Chile. Vigilancia Genómica SARS-Cov2 ISP. [Online]; . 2021. Acceso 03 de Juniode 2022. Disponible en: <https://vigilancia.ispch.gob.cl/app/varcovid>.