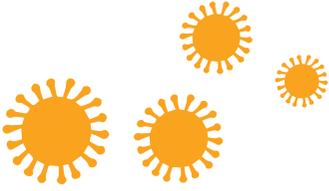


Daniela Silva Ayala, Delia Vanessa López Guerrero y Carlos F. Arias

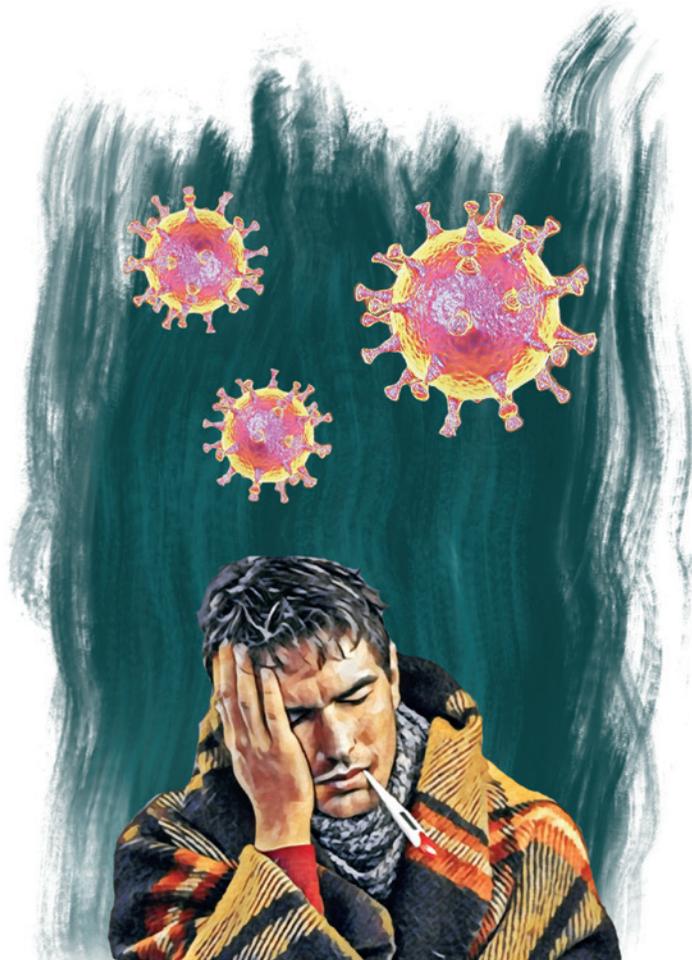


# La pandemia, el virus y la enfermedad

“We live in a dancing matrix of viruses; they dart, rather like bees, from organism to organism, from plant to insect to mammal to me and back again, and into the sea...”

LEWIS THOMAS, *The Lives of a Cell*, 1974

Después de esperar por más de un siglo, nos alcanzó la pandemia, que sólo puede ser equiparada con la de influenza de 1918. A pesar de las diez décadas de avances médicos y científicos que las separan, ambas se presentaron como acertijos difíciles de descifrar. Revisamos brevemente la historia de las pandemias, la estructura del SARS-CoV-2 y los serios problemas que puede causar este nuevo coronavirus en el organismo humano.



## Introducción

Los virus son los organismos más antiguos en nuestro planeta; su existencia data de los orígenes mismos de la vida, hace millones de años. Todas las especies hemos coexistido en un equilibrio ecológico con una gran gama de virus, los cuales han sido factores importantes en el transcurso de la evolución. Aunque no tenemos registro de ello, no cabe duda de que algunas de las constantes interacciones que ocurrieron y siguen ocurriendo entre los virus y los organismos superiores resultaron, de manera aislada, en consecuencias dañinas: lo que ahora conocemos en términos generales como enfermedades infecciosas. Sin embargo, desde el establecimiento de la cultura sedentaria, la propagación de estas enfermedades y la aparición de nuevos agentes infecciosos entre las poblaciones humanas han aumentado en su frecuencia, debido a que dichas infecciones son favorecidas por el incremento en la concentración e interacción de las personas con otros animales, lo cual ha sucedido desde los inicios de la agricultura y la ganadería, hace más de 10 000 años.

En este artículo relataremos brevemente la historia de algunas de las grandes epidemias y pandemias que han afectado a la población humana. Posteriormente nos centraremos en describir al agente responsable de la actual pandemia de COVID-19, así como las características de la enfermedad y la reacción del organismo ante la infección.

### Virus emergentes

A los nuevos virus que se introducen en la población humana —o que aun siendo ya conocidos amplían rápidamente su distribución geográfica— se les conoce como virus emergentes. Las enfermedades emergentes son, en su gran mayoría, resultado de la transmisión a humanos de un virus cuya infección se restringe usualmente a un animal salvaje o doméstico. Este evento se denomina infección zoonótica. La aparición de virus emergentes y su dispersión no solamente son consecuencia del crecimiento y establecimiento de grandes poblaciones humanas y su interacción con diversas especies animales. También hay otros factores que tienen un papel muy importante, como la disrupción constante que hacemos de los ecosistemas del planeta debido al crecimiento poblacional, con la subsecuente búsqueda de nuevos espacios de vida y para la producción de alimentos, así como por el acelerado y masivo movimiento de personas en el mundo por diversas causas, incluidas las migraciones

forzadas y los avances en los medios de transporte, entre otros. A lo anterior se suma la alta capacidad de adaptación y evolución que tienen los virus de animales, en particular aquellos cuyo genoma está compuesto por ácido ribonucleico (ARN).

A lo largo de la historia, la humanidad ha sufrido múltiples enfermedades infecciosas provocadas por diferentes virus. Se tiene conocimiento de la primera epidemia de influenza en el año 1200 a. d. n. e. en la antigua Mesopotamia, aunque no fue sino hasta el descubrimiento de un virus como la causa de la enfermedad de la fiebre amarilla, en 1901, cuando empezamos a comprender el latente peligro inherente a estas máquinas microscópicas. La historia está repleta de brotes de enfermedades virales que han devastado comunidades y poblaciones enteras, tales como la viruela en el siglo XVIII, la influenza en 1918, la continua epidemia por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) desde 1983, la epidemia de ébola en 2014 y actualmente la pandemia originada por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 (véase la Figura 1), el cual se transmitió de un animal todavía no identificado a personas en la ciudad de Wuhan, en China, y rápidamente se dispersó entre la población mundial por su eficiente capacidad de replicarse en humanos y de ser transmitido de persona a persona.

### Historia de los coronavirus

Los coronavirus fueron inicialmente descubiertos en 1930 y definidos como patógenos de aves y mamíferos. Específicamente en los humanos, estos virus eran conocidos por causar resfriados comunes o infecciones asintomáticas estacionales. Sin embargo, el surgimiento de tres nuevos coronavirus en los últimos 20 años nos ha enseñado que son patógenos potencialmente letales para el ser humano.

En 2002, el coronavirus causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) generó una epidemia con más de 8 000 casos confirmados, con una tasa de letalidad de ~9.6%. En 2012, un nuevo coronavirus (MERS-CoV) surgió en el Medio Oriente como agente causante de una enfermedad respiratoria similar al SARS, la cual ha tenido hasta ahora, aproximadamente, 2 000 casos confirmados, con una tasa de letalidad mayor de 40%. Ambos virus, SARS-CoV y MERS-CoV, se originaron como resultado de una transmisión zoonótica. Por último, en diciembre de 2019, se relacionaron varios cuadros de neumonía con una nueva cepa de coronavirus (SARS-CoV-2); este brote

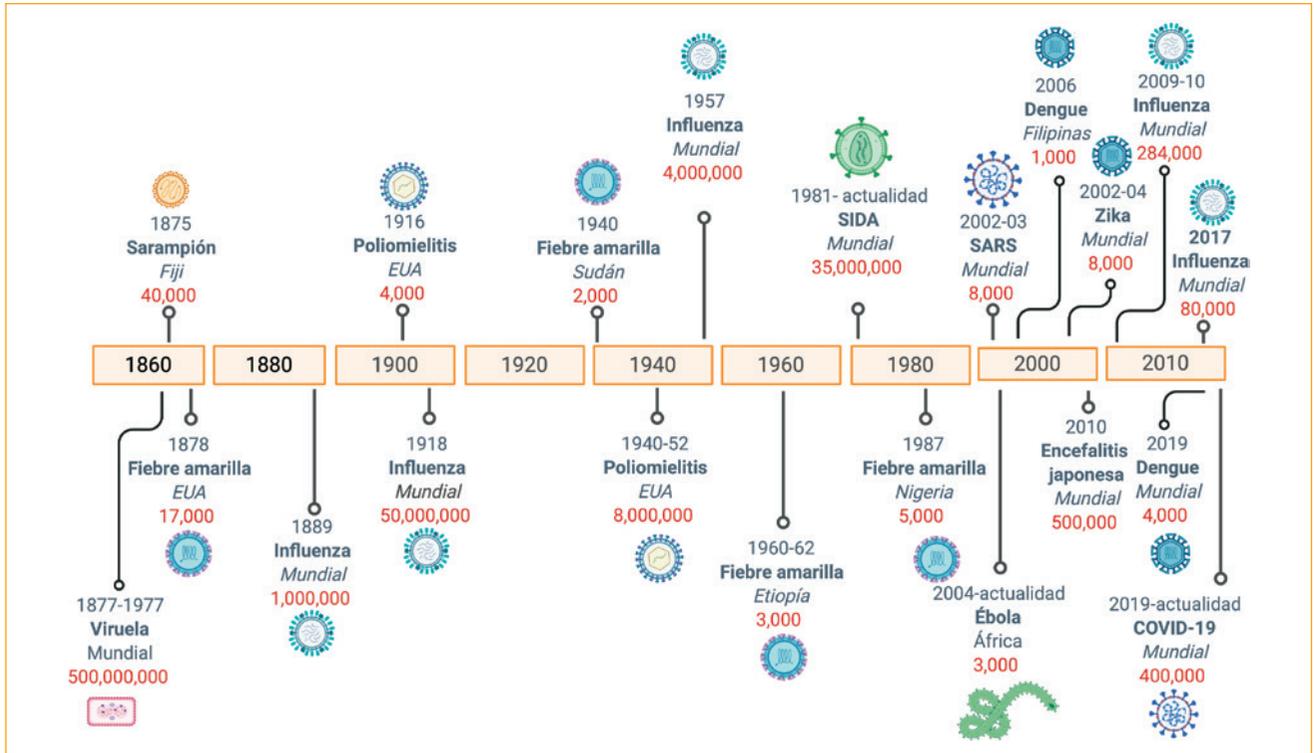


Figura 1. Línea de tiempo de las epidemias y pandemias virales que han tenido un fuerte impacto en la humanidad. Los números en rojo representan las muertes registradas en cada ocasión. Elaboración: Daniela Silva Ayala.

provocó la pandemia que hacia mediados de julio de 2020 ha infectado a más de 12 millones de personas en el mundo, con más de 550 000 fallecimientos.

Es urgente entender la naturaleza de estas infecciones y comprender mejor las características de los virus que influyen para que un evento zoonótico, de los muchos que ocurren cotidianamente, dé lugar a una enfermedad emergente de amplia distribución. Entre otros aspectos, es fundamental estudiar la biología básica, la epidemiología y la evolución de los virus. Esto ayudará a contender con la actual pandemia y a estar preparados para futuros eventos que son un peligro latente para la humanidad.

**Dominio**  
Región de una proteína que se pliega y organiza de manera estable, independientemente del resto de la proteína.

### Estructura de los coronavirus y organización de su genoma

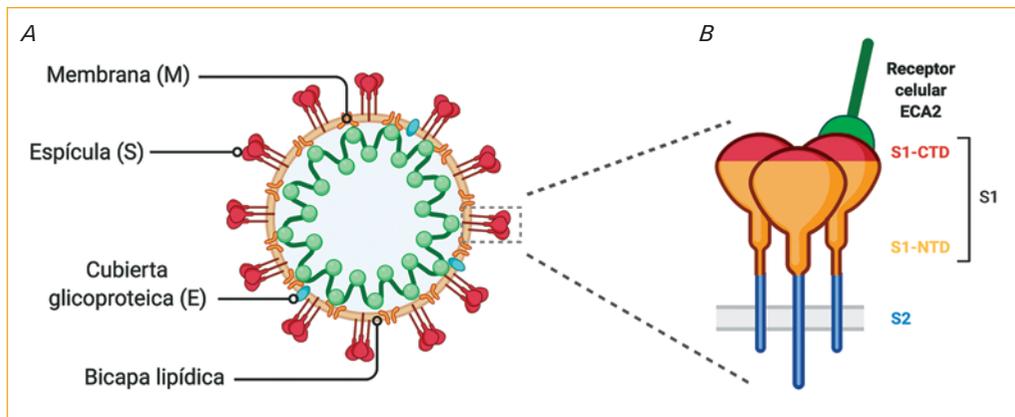
#### Estructura de la partícula viral

En la familia taxonómica Coronaviridae, la característica estructural más notable de las partículas virales es el halo generado por una proteína denominada espícula (S); el arreglo de esta proteína estructural en la superficie de la partícula viral le otorga una apariencia de

corona solar, lo que originó el nombre para este grupo de virus. Al igual que otros coronavirus, las partículas de SARS-CoV-2 son esféricas, miden aproximadamente 120 nm de diámetro y están formadas por cuatro proteínas: espícula (S), membrana (M), envoltura (E) y nucleocápside (N) (véase la Figura 2).

La proteína S se organiza en estructuras de tres en tres (trímeros) que se proyectan desde la superficie de la partícula viral. Esta proteína está altamente glicosilada, esto es, tiene unidas varias cadenas de azúcares, y es la que media las interacciones iniciales del virus con los receptores de las células que infectará (células blanco). La proteína S contiene dos dominios estructurales y funcionales: el dominio S1 tiene a su vez un subdominio de unión al receptor celular, denominado RBD; el dominio S2 contiene secuencias que median la fusión de las membranas viral y celular. En la unión de estos dos dominios existe un sitio susceptible a las enzimas llamadas proteasas, las cuales realizan un corte que es esencial para que el virus ingrese a la célula hospedera e inicie su ciclo de replicación.

El análisis de la secuencia y función de la proteína S del SARS-CoV-2 nos ha ayudado a elucidar no sólo el posible origen de este nuevo coronavirus, sino también



**Figura 2.** A) Componentes de la partícula viral de SARS-CoV-2. B) Esquema de los dominios de la proteína de espícula (S) y su interacción con el receptor celular ECA2. Elaboración: Daniela Silva Ayala.

su impacto en la propagación y patogénesis del virus. Esta glicoproteína se une en la superficie de la célula al receptor de la enzima que convierte a la angiotensina 2 (ECA2); esto lo realiza mediante seis aminoácidos presentes en el dominio RBD. Se ha reportado que este dominio es virtualmente idéntico (tiene sólo un aminoácido diferente) al dominio RBD de una cepa de coronavirus que fue aislada en Malasia de un pangolín. Sin embargo, cuando se compara el genoma completo, el que mayor parecido genético tiene con el SARS-CoV-2 (con 96% de identidad) es el coronavirus RaTG13, identificado en murciélagos; éste difiere, en relación con el SARS-CoV-2, en cinco de los aminoácidos requeridos para interactuar con la ECA2. Dichos hallazgos apoyan fuertemente la explicación del origen zoonótico del SARS-CoV-2.

Por otro lado, se ha planteado la hipótesis de que, entre el SARS-CoV y el SARS-CoV-2, la diferencia que se observa en los seis aminoácidos clave del RBD, responsables de la interacción con el receptor ECA2, le confiere a este último virus una mayor afinidad al receptor celular, lo cual podría influir en su capacidad de propagación en el organismo. Una segunda característica estructural importante de la proteína S del SARS-CoV-2 es que en la unión de los dominios S1 y S2 están presentes varios aminoácidos con carácter químico básico, los cuales en principio hacen que la proteína sea más susceptible al corte por la proteasa furina y, por lo tanto, que el virus sea más infeccioso. Estos aminoácidos adicionales no se encuentran en la proteína S del mencionado coronavirus RaTG13 de murciélago ni en la de la cepa de coronavirus aislada del pangolín. Por ende, la hipótesis del origen consiste en que un virus que evolucionó del

RaTG13 –probablemente en un animal intermediario aún no identificado– fue el responsable del evento zoonótico que provocó la actual pandemia.

Por su parte, la proteína M de los coronavirus es la proteína estructural más abundante en el **virión**. Es una proteína pequeña con tres dominios transmembranales, responsables de promover la curvatura de la partícula viral. Al igual que la proteína S, la proteína M tiene unidas cadenas de azúcares. Esta proteína está relativamente conservada entre cepas pertenecientes al mismo género de coronavirus y coopera con la proteína S durante la unión y entrada del virus a la célula hospedera.

En tanto, la proteína E funge como cubierta y se encuentra en muy pocas copias en la partícula viral. Incluso entre coronavirus estrechamente relacionados, las secuencias de la proteína E son altamente divergentes; no obstante, todas las proteínas E comparten una arquitectura similar. Esta proteína facilita el ensamblaje y la liberación del virus. En particular, es muy sensible a las mutaciones, las cuales pueden afectar drásticamente su conformación.

Por último, en la parte más interna de la partícula viral se encuentra la proteína de nucleocápside. Esta proteína N interacciona estrechamente con el genoma viral como si fueran las cuentas de un collar y genera una plataforma estable para el ensamble de la partícula viral, mediante su interacción con la proteína M. Después de su síntesis, la nucleocápside se modifica por la adición de grupos fosfatos, y se piensa que esta modificación incrementa la especificidad de la proteína N en su interacción con el genoma del virus. Ésta es la proteína más abundante durante el curso de la infección, por lo que se han diseñado métodos diagnósticos que se basan en su detección.

**Virión**  
partícula viral completa e infecciosa que se encuentra fuera de la célula hospedera.



**Organización del genoma viral**

Los coronavirus están envueltos por el genoma de ARN más grande entre los virus de este tipo, el cual consiste en aproximadamente 30 000 nucleótidos en una sola hebra de sentido positivo; es decir, tiene el sentido apropiado para ser traducido a proteínas por los ribosomas, inmediatamente después de su ingreso a la célula. En la secuencia del genoma del virus, los dos primeros **marcos de lectura abiertos** (ORF) –llamados ORF1a y ORF1b (véase la Figura 3)– codifican para las 16 proteínas no estructurales del virus que participan en los diferentes pasos del ciclo de replicación, pero no se incorporan en la partícula viral final. De entre estas proteínas sobresalen las dos proteasas virales que procesan las dos largas cadenas polipéptidicas (pp1a y pp1ab) y que se sintetizan a partir de los ORF1a y 1b; la polimerasa de ARN dependiente de ARN y encargada de hacer las copias del genoma; así como la exonucleasa que le da la capacidad a la maquinaria de replicación del virus de corregir los errores que normalmente introduce la ARN polimerasa. Esta capacidad de corrección de los virus de la familia Coronaviridae es única entre los virus con genoma de ARN y resulta en que tengan una frecuencia de mutación más baja que los virus de ARN pertenecientes a otras familias, como el virus de influenza.

Después de los ORF1a y 1b, siguen los marcos de lectura correspondientes a las proteínas estructurales S, E, M y N, los cuales se encuentran intercalados entre los ORF que codifican para las proteínas accesorias del virus, para algunas de las cuales no se conoce todavía su función. Además, es importante señalar que en el SARS-CoV-2 se ha identificado un ORF nuevo, denominado ORF10, que no se ha encontrado en ninguna otra cepa de los coronavirus.

Los virus de ARN contienen secuencias específicas que son reconocidas como señales en la replicación, transcripción y traducción del genoma viral. Se sabe que la organización general de la estructura del genoma de este nuevo coronavirus difiere en muy pocos aspectos de otros virus de la familia; no obstante, el estudio de estas diferencias nos puede ayudar a entender las particularidades de su capacidad de infección y transmisión. Adicionalmente, para el desarrollo de herramientas de prevención y tratamiento es fundamental entender la organización y función del genoma del SARS-CoV-2.

**La enfermedad: COVID-19**

El virus SARS-CoV-2 es el causante de la enfermedad COVID-19. Este coronavirus infecta principalmente a las células del tracto respiratorio humano; sobre todo en la garganta es donde inicia su replicación. Si la infección progresa, infecta a los neumocitos, que son células de las vías áreas bajas, en donde puede causar una enfermedad más severa. Sin embargo, se sabe que también infecta a las células del intestino, las células endoteliales (en los vasos sanguíneos) y algunas células del sistema inmune que expresan el receptor ECA2.

Los síntomas más frecuentes observados en los pacientes con COVID-19 son: fiebre, tos seca, dolor de cabeza, fatiga y, en casos más graves, dificultad para respirar; además hay otros síntomas reportados, como diarrea, vómito, pérdida del gusto y del olfato, vértigo y confusión, los cuales pueden presentarse o no en las personas infectadas. Aunque la mayoría no tiene síntomas, o bien los síntomas son leves, una pequeña porción llega a desarrollar síntomas graves. Esto es debido a una neumonía severa

**Marco de lectura abierto**

Región del genoma que tiene información para la síntesis de una proteína.

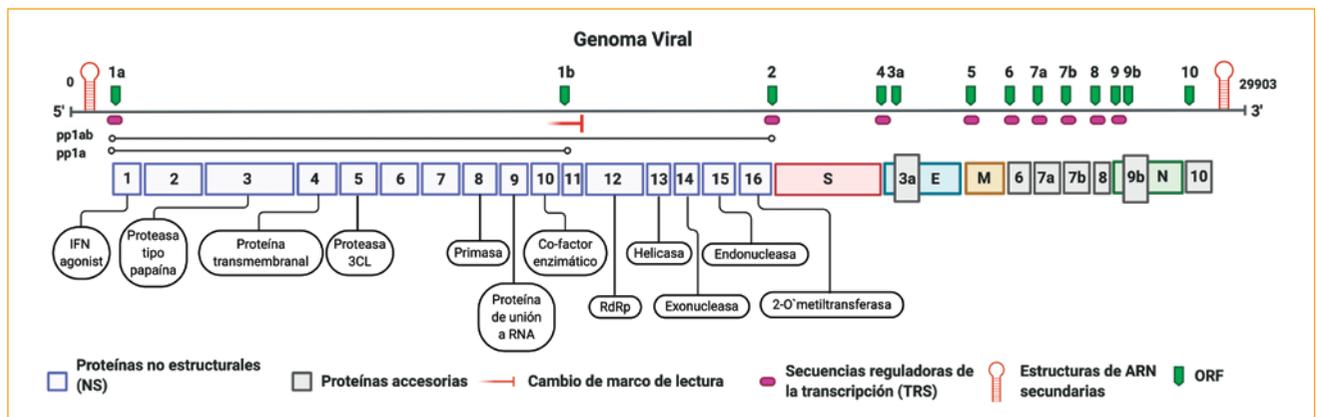


Figura 3. Organización del genoma viral de SARS-CoV-2. Elaboración: Daniela Silva Ayala.

provocada por la inflamación descontrolada que afecta de manera sistémica al organismo, provoca coagulopatías e insuficiencia renal, lo que complica aun más la recuperación de los pacientes (véase la Figura 4). La gravedad de la enfermedad COVID-19 está íntimamente asociada con la respuesta inmune que se genera como consecuencia del reconocimiento del virus y de las células infectadas; las personas mayores de 65 años y los pacientes con enfermedades preexistentes, como diabetes, obesidad, hipertensión o enfermedad cardíaca, son los grupos poblacionales que tienen un mayor riesgo de complicación grave.

### Inmunidad frente a SARS-CoV-2

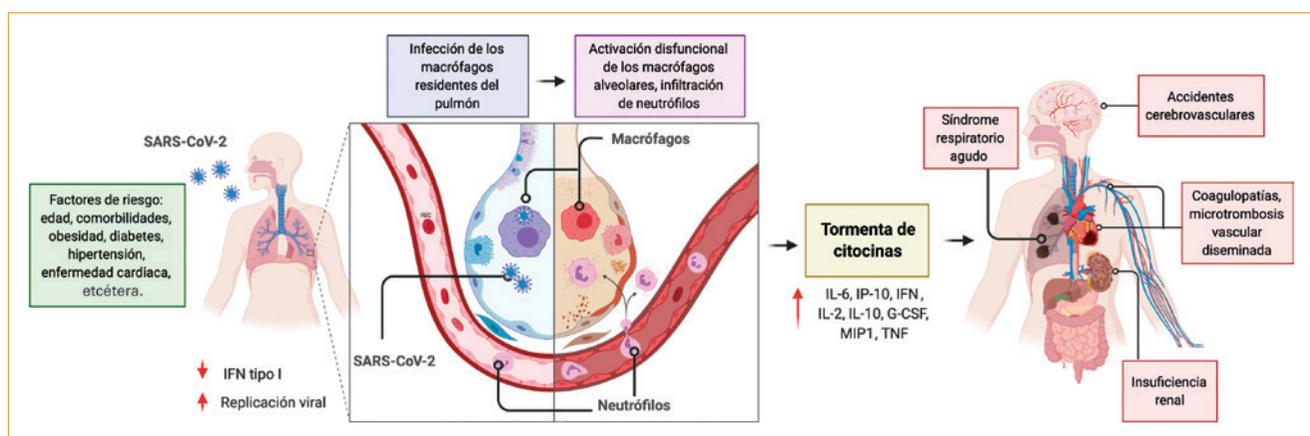
■ Evolutivamente, contamos con un sistema de defensa encargado de protegernos contra los microbios patógenos que potencialmente pueden enfermarnos. El sistema inmune tiene dos grandes componentes: el sistema inmune innato actúa como una primera línea de defensa inespecífica para prevenir la multiplicación del virus, antes de que se genere una protección más específica, mediada por el sistema inmune adaptativo. El sistema inmune posee una diversidad de mecanismos de reconocimiento que permiten identificar y eliminar al agente invasor; además, genera una memoria inmunológica que nos protege de futuras reinfecciones con el mismo patógeno. En la mayoría de los casos, los virus son eliminados de manera eficiente por este sistema; el SARS-CoV-2 no es la excepción.

La entrada principal del nuevo coronavirus al organismo es a través de la mucosa respiratoria, sitio anató-

mico que, por estar en contacto con el ambiente, se convierte en un portal de ingreso para muchos patógenos. Las vías respiratorias cuentan con un sistema inmune muy organizado que tiene una gran cantidad de células de la respuesta inmune, incluidos los **macrófagos** y las células del tejido linfoide, además de los péptidos antimicrobianos y la presencia de moco, que constituye una barrera física; todo esto dificulta que los virus lleguen a sus células blanco. Sin embargo, estas barreras no son infalibles y pueden ser evadidas; en esos casos, todas las células del organismo –entre ellas las células del tracto respiratorio– activan unos mecanismos inespecíficos de defensa que constituyen la respuesta inmune innata. Esta respuesta se da como resultado del reconocimiento que hacen los receptores internos y externos de las células –conocidos como PRR (receptores de reconocimiento de patrones)– a partir de diversas características estructurales que son frecuentes en varios patógenos, incluido el SARS-CoV-2.

El reconocimiento de los componentes del virus desencadena dentro de la célula infectada la síntesis de interferones tipo I (INF-I), un mecanismo de defensa innato de la célula ante las infecciones. Al ser secretados por la célula infectada, los INF-I activan múltiples mecanismos en las células vecinas que las hacen entrar en un estado antiviral para protegerlas de la infección. No obstante, al igual que otros virus, el SARS-CoV-2 posee mecanismos que bloquean la producción de INF-I, lo cual facilita su replicación y la muerte de las células infectadas; esto manda una señal de daño que es captada por los macrófagos residentes del pulmón, que son células clave en el inicio

**Macrófagos**  
células de la respuesta inmune que fagocitan patógenos o restos celulares; son la primera línea de defensa inmunológica.



**Figura 4.** Inmunopatología asociada a la severidad de COVID-19. IFN, interferón; IL, interleucina; IP-10, proteína inducible por el interferón 10; G-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos; MIP, proteína inflamatoria de macrófago; TNF, factor de necrosis tumoral. Diseño de Delia Vanessa López Guerrero, elaborado por Daniela Silva Ayala.



de la respuesta inflamatoria. Los macrófagos activados comienzan a emitir una serie de señales inmunológicas que alertan a otras células; entonces se provoca una migración de neutrófilos y linfocitos al sitio de infección y comienza una batalla entre el sistema inmune y el SARS-CoV-2.

Al sitio de infección también llegan las células dendríticas (CD), células profesionales; esto es, especializadas en presentar antígenos, que en este caso provienen de las partículas virales fagocitadas. Los antígenos procesados y presentados por las CD son reconocidos por las células T, lo cual da lugar a la respuesta inmune adaptativa específica contra el virus. Esta interacción conlleva a la activación de diversos tipos de linfocitos que promueven la eliminación del virus y la producción de anticuerpos. Los linfocitos T cooperadores (CD4) participan en la producción de citocinas que potencian la respuesta inmune adaptativa, mientras que los linfocitos T citotóxicos (CD8) eliminan las células infectadas con SARS-CoV-2 al reconocer los fragmentos de las proteínas virales S, M y N sobre su superficie. Por otra parte, los linfocitos B producen anticuerpos dirigidos contra las proteínas del virus. Pero el mayor número de anticuerpos se produce contra la proteína S; en especial, aquellos que tienen la capacidad de neutralizar la infectividad del virus, lo cual por lo general ocurre cuando estos anticuerpos se unen a la proteína S de las partículas del SARS-CoV-2 para evitar su unión al receptor ECA2 y con ello impedir un nuevo ciclo de infección.

**Citocinas proinflamatorias**

Pequeñas moléculas que sirven como medio de comunicación entre las células y se producen cuando hay daño celular.

La respuesta inmune adaptativa es un proceso que requiere de más tiempo que la respuesta inmune innata, pero suele ser muy efectivo en la eliminación del virus. Los anticuerpos contra el SARS-CoV-2 se detectan entre 5 y 10 días después de la aparición de los primeros síntomas; sin embargo, no se ha establecido si estos anticuerpos serán protectores contra posibles reinfecciones, aunque se esperaría que sí lo fuesen, al menos en el corto plazo. Por otro lado, la producción de los linfocitos T también genera una respuesta de memoria, y se ha determinado que puede ser más eficiente y de larga duración en comparación con los anticuerpos, como en el caso de la infección por SARS-CoV, en que se han detectado linfocitos T de memoria hasta 11 años después de la recuperación. Adicionalmente, en algunas personas que no han sido infectadas con SARS-CoV-2, se han detectado linfocitos T que son capaces de reconocer a las células infectadas con este nuevo virus, lo cual sugiere que pudiera existir una inmunidad cruzada generada por infec-

ciones previas con otros coronavirus; esto explicaría, en parte, por qué en su mayoría los casos son asintomáticos o presentan síntomas leves.

A la luz de estas observaciones resulta necesario estudiar la respuesta tanto de los anticuerpos como de los linfocitos T, con el objetivo de diseñar vacunas que provean de una protección eficiente y de larga duración. Este proceso inmunológico es complejo y tiene que ser finamente regulado durante la infección para evitar una respuesta inmune disfuncional que llegue a resultar en una enfermedad grave, en particular cuando se asocia a comorbilidades, como describiremos a continuación.

 **Inflamación y COVID-19**

La inflamación es consecuencia de la activación de los macrófagos y de los neutrófilos ante la detección de daño en los tejidos. Esto ayuda a eliminar a los patógenos y a reparar los tejidos dañados, lo cual tiene un papel protector importante. Sin embargo, cuando la inflamación es desproporcionada o permanece durante mucho tiempo, se vuelve una inmunopatología; esto es, una falla en el sistema inmune que puede tener consecuencias fatales.

En la fase grave de la enfermedad COVID-19, descrita inicialmente como un síndrome agudo respiratorio, las complicaciones observadas se atribuyen a una respuesta inflamatoria exagerada causada por la sobreproducción de algunas **citocinas proinflamatorias** por parte de los macrófagos, en respuesta a la infección. Este fenómeno se denomina tormenta de citocinas. En la respuesta inmune alterada se produce una gran cantidad de citocinas proinflamatorias, principalmente interleucina (IL-6, IL-8, IL-1 $\beta$ ), factor de necrosis tumoral (TNF) y la proteína 10 inducible por INF gamma (IP-10). Estas citocinas provocan la migración de los neutrófilos que ayudan a eliminar a las células infectadas, pero que actúan de manera descontrolada y dañan el tejido sano circunvecino aumentando la infiltración de linfocitos circulantes y activando otras poblaciones celulares no inmunes, como fibroblastos y células endoteliales. Como resultado de este descontrol se altera la permeabilidad del epitelio pulmonar por el incremento de la cantidad de hialuronato, lo cual forma una especie de gelatina dentro de los pulmones que dificulta el intercambio gaseoso, por lo que es necesaria la ventilación asistida en los casos más graves.

Por otra parte, el recuento de linfocitos T se reduce significativamente en pacientes con COVID-19; al parecer, la mayoría de estos linfocitos muere, mientras que los linfocitos supervivientes están funcionalmente agotados. Asimismo, aunque los linfocitos B producen anticuerpos, no son eficientes en la eliminación del virus; de esta manera, se observa una deficiente respuesta inmune adaptativa.

Entre las complicaciones a consecuencia de la tormenta de citocinas se encuentran –además del síndrome respiratorio agudo– las coagulopatías, que incluyen la disminución de las plaquetas, el aumento en el dímero D como consecuencia de la degradación de coágulos, así como la formación de microcoágulos con un tamaño inusual (muy pequeños) en el tejido pulmonar; también se han reportado accidentes cerebrovasculares, insuficiencia renal en algunos casos y, por último, la muerte por falla multiorgánica.

La condición grave de la enfermedad COVID-19 parece deberse a un efecto sumatorio de ciertos factores de riesgo preexistentes y una respuesta inmune disfuncional, ya que los niveles de citocinas proinflamatorias anteriores a la infección se encuentran elevados como consecuencia de las comorbilidades –obesidad, hipertensión, diabetes o enfermedad cardíaca–, lo cual favorece el desequilibrio en la respuesta inmune. Por otro lado, la producción disminuida de INF-1 al inicio de la infección, así como una exposición a grandes cantidades de partículas virales infecciosas, pudieran permitir una infección masiva y un daño celular extenso en un tiempo muy corto, lo cual sería la causa de una hiperactivación de los macrófagos. El desajuste en la respuesta inmune pudiera también deberse a la infección de los macrófagos con SARS-CoV-2, con una producción de citocinas proinflamatorias alterada.

No obstante, es mucho lo que todavía nos queda por entender de la estructura, biología y evolución de este virus, así como de su conexión con la patogénesis y la respuesta del sistema inmune, y en particular sobre aquellos componentes de este sistema que se correlacionan con la protección contra nuevas infecciones y la enfermedad. Igualmente, es importante determinar si hay factores genéticos que pudieran estar asociados a los casos graves de COVID-19, más allá de aquellos relacionados con las comorbilidades mencionadas. Este conocimiento sólo se podrá generar mediante la investigación científica, que deberá realizarse de manera universal –en la cual esté incluido México– para garantizar su continuidad y desarrollo.

### Lecturas recomendadas

- Andersen, K. G., A. Rambaut, W. I. Lipkin, E. C. Holmes y R. F. Garry (2020), “The proximal origin of SARS-CoV-2”, *Nature Medicine*, 26:450-452. Disponible en: <doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9>, consultado el 1 de julio de 2020.
- Chan, J. F. W., K. H. Kok, Z. Zhu, H. Chu, K. K. W. To, S. Yuan y K. Y. Yuen (2020), “Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan”, *Emerging Microbes & Infections*, 9:221-236. Disponible en: <doi.org/10.1080/22221751.2020.1719902>, consultado el 1 de julio de 2020.
- Diao, B. et al. (2020), “Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)”, *Frontiers in Immunology*, 11:827. Disponible en: <doi.org/10.3389/fimmu.2020.00827>, consultado el 1 de julio de 2020.
- Fehr, A. R. y S. Perlman (2020), “Coronaviruses: An overview of their replication and pathogenesis”, en H. Maier, E. Bickerton y P. Britton (eds.), *Coronaviruses: Methods and Protocols* (Methods in Molecular Biology, vol. 1282), Nueva York, Humana Press, pp. 1-23. Disponible en: <doi.org/10.1007/978-1-4939-2438-7\_1>, consultado el 1 de julio de 2020.
- Merad, M. y J. C. Martin (2020), “Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages”, *Nature Reviews Immunology*, 20:355-362. Disponible en: <doi.org/10.1038/s41577-020-0331-4>, consultado el 1 de julio de 2020.
- Pedersen, S. F. y Y.-C. Ho (2020), “SARS-CoV-2: A Storm is Raging”, *Journal of Clinical Investigation*, 130(5):2202-2205. Disponible en: <doi.org/10.1172/jci137647>, consultado el 1 de julio de 2020.
- Tay, M. Z., C. M. Poh, L. Rénia, P. A. MacAry y L. F. P. Ng (2020), “The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention”, *Nature Reviews Immunology*, 20:363-374. Disponible en: <doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8>, consultado el 1 de julio de 2020.

### Daniela Silva Ayala

Center for Virology and Vaccine Research, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School.  
dayala@bidmc.harvard.edu

### Delia Vanessa López Guerrero

Laboratorio de Inmunología Viral, Facultad de Nutrición, Universidad Autónoma del Estado de Morelos.  
vannylpzgro@gmail.com

### Carlos F. Arias

Instituto de Biotecnología, Universidad Nacional Autónoma de México.  
arias@ibt.unam.mx