



Universidad  
de Carabobo

# Salus



Facultad de Ciencias de la Salud

Revista de la Facultad de Ciencias de la Salud-Universidad de Carabobo

VOLUMEN 25 - Nº 3  
SEPTIEMBRE/DICIEMBRE 2021

(p) I.S.S.N. 1316-7138 (p) Depósito Legal: PP97-0182  
(e) I.S.S.N. 2443-440X (e) Depósito legal PPI201302CA4248

## EDITORIAL

Trabajar en la penumbra.

## NOTA DEL EDITOR

Aniversario XXV de la Revista Salus.

## TÓPICOS DE ACTUALIDAD

Uso de compuestos potencialmente tóxicos en el contexto de la pandemia por COVID-2019.

## REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Nuevos retos en el desarrollo y uso de vacunas contra la COVID-19.

Biología y diversidad genética del SARS-CoV-2, agente causal de la COVID-19.

COVID-19: desde la epidemiología e inmunología a la clínica.

Estrés celular y SARS-CoV-2

Factores genéticos del hospedero involucrados en la susceptibilidad y gravedad de la COVID-19.

SARS-CoV-2: una revisión rápida de algunas de las opciones de tratamiento disponibles

Políticas e instrucciones para los autores

Índice acumulado 2021

Listado de árbitros 2021

Normas para los árbitros



ÍNDICE REVENCYT: RVS001

<http://servicio.cid.uc.edu.ve/fcs/>  
<http://salus-online.fcs.uc.edu.ve/>

CAMPUS BÁRBULA, NAGUANAGUA  
CÓDIGO POSTAL 2005  
VALENCIA - VENEZUELA



Universidad  
de Carabobo

# UNIVERSIDAD DE CARABOBO AUTORIDADES RECTORALES

## Rectora

Jessy Divo de Romero

## Vicerrector Académico

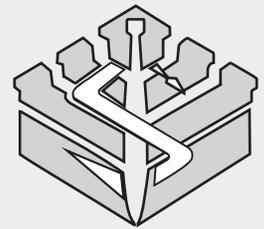
Ulises Rojas

## Vicerrector Administrativo

José Ángel Ferreira

## Secretario

Pablo Aure



Facultad de Ciencias de la Salud

## AUTORIDADES DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

### Decano

José Corado

### Comisionado del Decano Sede Aragua

José Sánchez

### Asistente al Decano

Daniel Aude

### Directora Escuela de Medicina Sede Carabobo

María Tomat

### Directora Escuela de Medicina Sede Aragua

María Otero

### Directora Escuela de Bioanálisis Sede Carabobo

Doris Nobrega

### Directora Escuela de Bioanálisis Sede Aragua

Dayana Requena

### Directora Escuela de Enfermería

Ani Nieves

### Director Escuela de Ciencias Biomédicas y Tecnológicas

Yohani Henríquez

### Directora Escuela de Salud Pública y Desarrollo Social

Milena Granado

### Directora de Investigación y Producción Intelectual Sede Carabobo

Nelina Ruiz

### Directora de Investigación y Producción Intelectual Sede Aragua

Elizabeth Ferrer

### Directora de Postgrado Sede Carabobo

Doménica Cannova

### Directora de Postgrado Sede Aragua

María Méndez

### Director BIOMED

Heriberto Correia

### Director INVESNUT

Edgar Acosta

### Directora BioMoIP

Diana Graterol

### Directora de Asuntos Estudiantiles Sede Carabobo

Mayra Jiménez

### Directora de Asuntos Estudiantiles Sede Aragua

Marla Paredes

### Directora de Docencia y Desarrollo Curricular Sede Carabobo

Zulma Rodríguez

### Directora de Docencia y Desarrollo Curricular Sede Aragua

Evelia Prince

### Directora de Extensión y Relaciones Interinstitucionales Sede Carabobo

Everilda Arteaga

### Directora de Extensión y Relaciones Interinstitucionales Sede Aragua

Ysamar Chirinos

### Directora de Asuntos Profesorales Sede Carabobo

Milagro Espinosa

### Directora de Asuntos Profesorales Sede Aragua

Yenny Alviarez

### Directora de Administración Sede Carabobo

Gisella Bosco

### Coordinadora de Administración Sede Aragua

Yuraima García

### Directora TIC Sede Carabobo

Carmen Huisa

### Directora TIC Sede Aragua

Mait Velásquez

### Directora Docente Biblioteca Ciencias de la Vida Sede Carabobo

Loida Ponce

### Directora Biblioteca Sede Aragua

Leida Montero

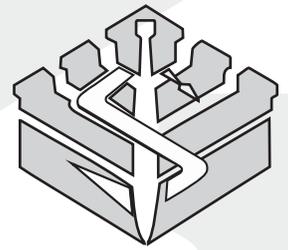
### Coordinadora de Secretaría de Consejo de Facultad

María Brett



Universidad  
de Carabobo

# Salus



Facultad de Ciencias de la Salud

**Institutos y Centros de Investigación de la Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo.**

**Instituto de Investigaciones Biomédicas (Biomed-UC) "Dr. Francisco J. Triana Alonso".**

**Dirección:** Calle Cecilio Acosta, Urb. Cantarrana, Las Delicias, Maracay, Edo. Aragua. Venezuela.

**Teléfonos:** (0243) 2425822/5997/0577

**Fax:** (0243) 2425333.

**Director:** Heriberto Correia.

**Directora (E):** Daria Camacho.

**E-mail:** biomedsa@uc.edu.ve

**Líneas de Investigación:**

1.-Epidemiología y control de vectores. 2.- Enfermedades virales. 3.- Enfermedades parasitarias. 4.- Enfermedades metabólicas. 5.- Microbiología clínica. 6.- Desarrollo de biotecnologías. 7.- Plantas medicinales, fitofármacos y principios activos. 8.- Biotecnología agroalimentaria. 9.- Artrópodos vectores de enfermedades. 10.- Bioquímica farmacológica. 11.- Enfermedades infecciosas. 12.- Farmacogenética. 13.- Enfermedades genéticas. 14.- Enfermedades tropicales. 15.- Biotecnología.

**Instituto de Investigaciones en Nutrición (INVESNUT).**

**Dirección:** Hospital Ángel Larralde, Planta baja, Ala de Consultorios, Bárbula. Edo. Carabobo. Venezuela.

**Teléfonos:** (0241) 8672852 / 8669081.

**Director:** Edgar Acosta.

**E-mail:** ejag1357@gmail.com

**Líneas de Investigación:**

1.- Nutrición, menopausia y envejecimiento. 2.- Inmunonutrición. 3.- Micronutrientes. 4.- Nutrición comunitaria. 5.- Obesidad y enfermedades crónicas no transmisibles. 6.- Nutrición materno-infantil. 7.- Composición corporal.

**Instituto de Biología Molecular de Parásitos (IBioMoP).**

**Dirección:** Facultad de Ciencias de la Salud, Campus Bárbula, Naganagua. Edo. Carabobo. Venezuela.

**Teléfonos:** (0241) 8673342.

**Director:** Diana Graterol.

**E-mail:** dianagraterol@gmail.com

**Líneas de Investigación:**

1.- Parásitos protozoarios. 2.- Parásitos helmintos. 3.- Enfermedades cardiovasculares. 4.- Bioética y gerencia en salud. 5.- Biología del cáncer.

**Centro de Biofísica y Neurociencias (CBN).**

**Dirección:** Edificio de Escuela de Ciencias Biomédicas y Tecnológicas, Facultad de Ciencias de la Salud, Campus Bárbula, Naganagua. Edo. Carabobo. Venezuela.

**Coordinador (E):** Ezequiel Uribe.

**E-mail:** cbn.uc15@gmail.com

**Líneas de Investigación:**

1.- Fisiología humana.

**Centro de Estudios en Salud de los Trabajadores (CEST).**

**Dirección:** Facultad de Ciencias de la Salud, Núcleo Aragua. Edificio 1. La Morita, Maracay. Edo. Aragua. Venezuela.

**Teléfonos:** (0243) 2710296.

**Coordinador:** Margarita Navas.

**E-mail:** mnavas1310@hotmail.com

**Líneas de Investigación:**

1.- Salud ocupacional.

**Centro de Investigación y Análisis Docente Asistencial del Núcleo Aragua (CIADANA).**

**Dirección:** Facultad de Ciencias de la Salud, Núcleo Aragua. Edificio CIADANA. Maracay. Edo. Aragua. Venezuela.

**Teléfonos:** 0412-4672245.

**Coordinador:** Oliviar Castejón.

**Página Web:** www.ciadana.fcs.uc.edu.ve

**E-mail:** oliviar.ciadanauc@gmail.com

**Líneas de Investigación:**

1.- Salud materno-fetal. 2.- Trastornos hematológicos. 3.- Aseguramiento de calidad en hematología. 4.- Enseñanza de la Biología Molecular. 5.- Epidemiología de enfermedades metaxénicas. 6.- Enseñanza de la Bioingeniería. 7.- Bioingeniería aplicada a la salud.

**Centro de Investigación de Litiasis Renal y Enfermedades Metabólicas (UNILIME).**

**Dirección:** Hospital Ángel Larralde, por detrás del Ala de consultorios, Bárbula. Edo. Carabobo. Venezuela.

**Teléfonos:** (0241) 8677776 / Fax: (0241) 8432959.

**Coordinador:** Marina Naressi.

**E-mail:** mnaressi@yahoo.com

**Líneas de Investigación:**

1.- Enfermedades óseas. 2.- Enfermedades renales. 3.- Estudio y tratamiento de osteoporosis. 4.- Estudio y tratamiento de la menopausia.

**Centro de Investigación en Microbiología Ambiental (CIMA).**

**Dirección:** Facultad de Ciencias de la Salud, Campus Bárbula, Naganagua. Edo. Carabobo. Venezuela.

**Coordinador:** Luis Medina.

**E-mail:** imedina@uc.edu.ve

**Líneas de Investigación:**

1.- Microbiología ambiental, sanitaria y de alimentos.

**Centro de Investigaciones en Enfermedades Tropicales (CIET-UC).**

**Dirección:** Adyacente al Hospital General de San Carlos, Edo. Cojedes. Venezuela.

**Teléfonos:** (0258) 433.7089 / 433.4021

**Coordinador:** Lucrecia Contreras.

**E-mail:** cietuc@gmail.com

**Líneas de Investigación:**

1.- Parásitos protozoarios. 2.- Parásitos helmintos. 3.- Salud sexual y productiva. 4.- Epidemiología de las enfermedades infecciosas, crónicas, degenerativas y metabólicas del trópico. 5.- Evaluación nutricional integral.

**Centro de Investigaciones Ergológicas UC (CIERUC).**

**Dirección:** Área de Estudios de Postgrado-UC, Urb. Trigal Norte, Sector Mañongo, Valencia. Edo. Carabobo. Venezuela.

**Teléfonos:** (0241) 8421215 - 8427665

**Fax:** (0241) 8430949.

**Coordinador:** Jesús Rodríguez Lastra.

**Página Web:** http://www.cieruc.fcs.uc.edu.ve

**Líneas de Investigación:**

1.- Patologías ocupacionales respiratorias. 2.- Efectos del trabajo sobre la salud cardiovascular del trabajador. 3.- Estudio ergonómico de los puestos de trabajo. 4.- Evaluación de las características fisiológicas y antropométricas del trabajador venezolano. 5.- Contaminación por plomo. 6.- Estudio del ruido y sus efectos.

**Centro de Investigaciones Médicas y Biotecnológicas UC (CIMBUC).**

**Dirección:** Facultad de Ciencias de la Salud, Campus Bárbula, Naganagua. Edo. Carabobo. Venezuela.

**Teléfono:** (0241) 8666243.

**Coordinador:** Aarón Muñoz.

**E-mail:** aamunozmorales@gmail.com

**coordinacion.academica.cimbuc@gmail.com**

**Página Web:** http://www.cimbuc.fcs.uc.edu.ve

**Líneas de Investigación:**

1.- Biofísica. 2.- Cáncer. 3.- Enfermedades cardiovasculares. 3.- Farmacotoxicología. 4.- Bioética y bioseguridad. 5.- Calidad y ambiente. 6.- Dermatología traslacional.

**Centro de Investigaciones Toxicológicas (CITUC)**

**Dirección:** Modulo 3 de la Escuela de Bioanálisis Sede Carabobo, Facultad de Ciencias de la Salud, Bárbula, Naganagua. Edo. Carabobo. Venezuela.

**Coordinador:** Alves Sarmiento.

**E-mail:** cituc@uc.edu.ve

**alvessarmiento@gmail.com**

**Página Web:**

http://www.uc.edu.ve/cituc/publico/index.htm

**Líneas de Investigación:**

1.- Salud ocupacional. 2.- Toxicología ocupacional. 3.- Toxicología forense. 4.- Toxicología analítica. 5.- Toxicología ambiental. 6.- Sistemas/Herramientas de Información toxicológica.

**Centro Nacional de Referencia de Flebotomos**

**Dirección:** Instituto de Investigaciones Biomédicas (Biomed-UC) "Dr. Francisco J. Triana Alonso".

**Dirección:** Calle Cecilio Acosta, Urb. Cantarrana, Las Delicias, Maracay, Edo. Aragua. Venezuela.

**Teléfonos:** (0243) 2425822/5997/0577

**Fax:** (0243) 2425333.

**E-mail:** biomedsa@uc.edu.ve

**Coordinadora (E):** Elizabeth Ferrer

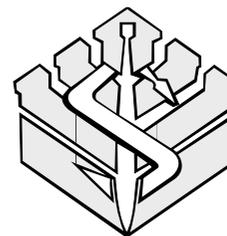
**Líneas de Investigación:**

1.- Epidemiología y control de vectores

**Dirección:** Revista *Salus*, Universidad de Carabobo, Facultad de Ciencias de la Salud, Bárbula, Área de Ciencias Básicas de Medicina Naganagua, Estado Carabobo, Venezuela.

**E-mail:** salus@uc.edu.ve

**http://servicio.cid.uc.edu.ve/fcs/ - http://salus-online.fcs.uc.edu.ve/**



### Presidente del Consejo Superior

José Corado  
Facultad de Ciencias de la Salud Universidad de Carabobo.  
Venezuela.

### Editora

Marisol García de Yeguez ✉   
Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo  
Valencia, Venezuela.

### Co-Editor

German González Mago ✉   
Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo  
Valencia, Venezuela.

### Asesor Técnico

Milagros Del Valle Espinoza Z ✉   
Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo  
Venezuela.

### Miembros

Carlos Cesare Callegari Valdiserra ✉   
Universidad del Sur de la Florida. Florida, Estados Unidos

Juan Ernesto Ludert ✉   
Centro de Investigación y de Estudios Avanzados.  
Instituto Politécnico Nacional. Ciudad de México, México

María Perterguer ✉   
Centro Nacional de Microbiología del Instituto de Salud  
Carlos III. Dpto de Microbiología y Parasitología de la  
Facultad de Farmacia Universidad Complutense de  
Madrid, España.

Ángel Fernández ✉ 

Berta Guevara ✉ 

Carmen Amarilis Guerra Sánchez ✉ 

Gabriela Romero ✉ 

Harold Wilson Guevara Rivas ✉ 

Luis Pérez ✉ 

Yalitza Aular de González ✉ 

Yasmín Rubio ✉ 

Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo  
Venezuela

### Salus online

Ricardo Montoreano ✉   
Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo  
Maracay, Venezuela

### Miembros Honorarios

María Jordán de Pelayo

Wolfan Araque

Gladys Febres de Salas

Mercedes Márquez

### Asesores nacionales

Aldo Reigosa ✉   
Centro de Investigaciones Médicas y Biotecnológicas de la  
Universidad de Carabobo (CIMBUC), Facultad de Ciencias de la  
Salud, Universidad de Carabobo, Venezuela

Cruz Manuel Aguilar ✉ 

Centro de Investigaciones en Enfermedades Tropicales (CIET),  
Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo,  
Venezuela

Esmeralda Vizzi ✉ 

Laboratorio de Biología de Virus, IVIC, Venezuela

Julio González ✉ 

Laboratorio de Investigación del Postgrado de la Escuela de  
Bioanálisis (LIPEB). Departamento Clínico de Bioanálisis. Escuela  
de Bioanálisis

Manuel Velasco ✉ 

Unidad de Farmacología Clínica, Escuela de Medicina José María  
Vargas, Universidad Central de Venezuela, Venezuela

Nelina Ruiz-Fernández ✉ 

Dpto de Morfopsiopatología, Escuela de Bioanálisis, Facultad de  
Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo, Venezuela

### Asesores internacionales

Antonio Eblen ✉ 

Laboratorio de Neurofisiología Traslacional, Facultad de Medicina  
Universidad Diego Portales, Santiago, Chile

Diamela Carias ✉ 

Universidad del Desarrollo, Chile. Universidad Simón Bolívar,  
Venezuela

Lucianna Vaccaro Muñoz ✉ 

Unidad de Parasitología e Inmunología. Facultad de Farmacia.  
Universidad San Pablo CEU, España

María del Pilar Navarro ✉ 

Universidad Científica del Sur, Perú

Michael Parkhouse ✉ 

Infections & Immunity Group, Instituto Gulbenkian de Ciência,  
Portugal

Nelson Orta Sibú ✉ 

Profesor Visitante "Hospital General Universitario" y Asesor de  
publicaciones médicas, Dpto. de Pediatría, "Hospital de Gandia".  
Valencia. España

### Correctores de Redacción y Estilo / Idiomas

Jeannette Silva ✉ 

Luis Diaz ✉

Ricardo Montoreano ✉

Siofy de Orta ✉

### Diagramación

Mayra Rebolledo (Webmaster) ✉

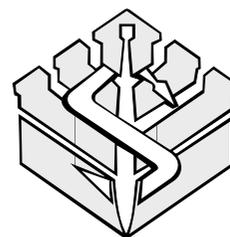
### Address:

Revista *Salus*, Universidad de Carabobo  
Facultad de Ciencias de la Salud,  
Campus Bárbula, Área de Ciencias Básicas  
Valencia, Estado Carabobo, Venezuela.

✉ [salus@uc.edu.ve](mailto:salus@uc.edu.ve)

🐦 [@RevistaSalus](https://twitter.com/RevistaSalus)

📘 [www.facebook.com/RevistaSalusFCS](https://www.facebook.com/RevistaSalusFCS)



*Salus* es una revista arbitrada de divulgación científica multidisciplinaria editada por la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de Carabobo, Valencia, Venezuela. Su objetivo es propiciar y promover la divulgación de la investigación en el ámbito del conocimiento científico, humanístico y social en los diferentes campos de la investigación básica y/o aplicada en Ciencias de la Salud.

El proceso de evaluación de manuscritos recibidos descritos en las normas de publicación, entrarán en el proceso de arbitraje doble ciego para revisión por pares, se exigirá la presentación del dictamen del comité de ética reconocido por la autoridad de salud (u órgano similar) de cada país. Los trabajos enviados a publicación podrían ser sometidos a detector de plagio online de libre acceso.

La revista *Salus* se encuentra indizada en EMBASE y el Índice de Revistas Venezolanas en Ciencia y Tecnología (Revenct - Índice RV5001) - Fundacite Mérida; REDALYC (Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe). Incluida en el Registro de Publicaciones Científicas y Tecnológicas Venezolanas FONACIT y en la plataforma Matriz de Información para el Análisis de Revistas (MIAR) de la Facultad de Biblioteconomía y Documentación de la Universidad de Barcelona. Registrada en LATINDEX (Catálogo), Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, España y Portugal, y en Scientific Electronic Library Online (Scielo). Registrada en la base de datos PERIODICA. Miembro de la Asociación de Editores de Revistas Biomédicas Venezolanas-ASEREME.

La periodicidad anual de *Salus* comprende tres números ordinarios.

Es difundida a través de las plataformas de acceso público.

<http://servicio.bc.uc.edu.ve/fcs>

<http://salus-online.fcs.uc.edu.ve>

<http://miar.ub.edu/issn/1316-7138>

<https://ror.org/05sj7yp62>

Contenido	<b>EDITORIAL</b>	
	<b>Trabajar en la penumbra.</b>	
	Carlos Rojas Malpica.....	4
	<b>NOTA DEL EDITOR</b>	
	<b>Aniversario XXV de la Revista Salus.</b>	
	Marisol García de Yeguez .....	5
	<b>TÓPICOS DE ACTUALIDAD</b>	
	<b>Uso de compuestos potencialmente tóxicos en el contexto de la pandemia por COVID-2019.</b>	
	Gabriela Romero B.....	6
	<b>REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA</b>	
	<b>Nuevos retos en el desarrollo y uso de vacunas contra la COVID-19.</b>	
	José Esparza, Alexis García, Manuel Figuera, Flor Pujol .....	8
	<b>Biología y diversidad genética del SARS-CoV-2, agente causal de la COVID-19.</b>	
	Rossana C Jaspe, José Luis Zambrano, Carmen L Loureiro, Yoneira Sulbaran, Zoila C Moros, Domingo Garzaro, Héctor R Rangel, Flor H Pujol .....	15
	<b>COVID-19: desde la epidemiología e inmunología a la clínica.</b>	
	Velmar Alberto Quintero .....	19
	<b>Estrés celular y SARS-CoV-2</b>	
Mariangel Delgado, Mariajose Rodríguez, Zoila Moros, Olga Aristimuño, Christopher Franco, Esmeralda Vizzi, Ferdinando Liprandi, Mariana Hidalgo, Domingo Garzaro, Héctor Rangel, Carmen Loureiro, Yoneira Sulbaran, Rossana Celeste Jaspe, Flor H Pujol, José Luis Zambrano .....	25	
<b>Factores genéticos del hospedero involucrados en la susceptibilidad y gravedad de la COVID-19.</b>		
Esmeralda Vizzi, Viviana Ramírez, Rita E. Rosales, José Luis Zambrano, Mercedes Fernández-Mestre .....	32	
<b>SARS-CoV-2: una revisión rápida de algunas de las opciones de tratamiento disponibles</b>		
Mariajosé Rodríguez Núñez, Mariangel Delgado, Héctor R Rangel .....	39	
<b>Políticas e instrucciones para los autores</b> .....	44	
<b>Índice acumulado 2021</b> .....	54	
<b>Listado de árbitros 2021</b> .....	55	
<b>Normas para los árbitros</b> .....	56	
<b>Requisitos para la publicación, constancia de participación y carta de originalidad</b> .....	58	

**Dirección:**

Revista *Salus*, Universidad de Carabobo  
Facultad de Ciencias de la Salud,  
Campus Bárbula, Área de Ciencias Básicas.  
Valencia, Estado Carabobo, Venezuela.

✉ [salus@uc.edu.ve](mailto:salus@uc.edu.ve)

🐦 [@RevistaSalus](https://twitter.com/RevistaSalus)

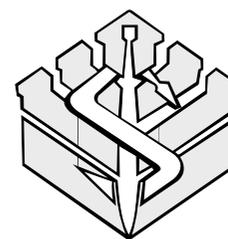
📘 [www.facebook.com/RevistaSalusFCS](https://www.facebook.com/RevistaSalusFCS)

**Diagramación y diseño:**

Mayra Rebolledo  
[mrebolle@uc.edu.ve](mailto:mrebolle@uc.edu.ve)

Imagen de Portada: Collage alegórico.

# Salus



Journal of the Faculty of Health Sciences  
of the University of Carabobo

VOLUME 25 - N° 3  
SEPTEMBER/DECEMBER 2021

(e)I.S.S.N. 2443-440X  
(p)I.S.S.N. 1316-7138

(e)DEP. LEGAL PPI201302CA4248  
(p)DEP. LEGAL PP97-0182

*Salus* is an arbitrated multidisciplinary journal issued by the Faculty of Health Sciences of the University of Carabobo, Valencia, Venezuela. It publishes original biomedical research articles from the various fields of basic and/or applied science.

The manuscript evaluation process received described in the publication, will enter the process of double-blind peer review arbitration, the presentation of the opinion of the ethics committee recognized by the authority of health (or similar organ) of each country. Papers submitted for publication could be subjected to a free access online plagiarism detector

*Salus* is indexed in EMBASE, REVENCYT (Science and Technology Scientific Journals, code RV5001), FUNDACITE Mérida, REDALYC (Network of Scientific Journals from Latin America and the Caribbean) which is included in FONACIT's Venezuelan science and technology publications and registered in the LATINDEX Catalog (Folio 10060), and registered in the Regional System of Online Information Catalog for Latin America, Spain and Portugal Scientific Journals.

It is also registered in the PERIODICA data base, Scientific Electronic Library Online (SciELO) databases, in the Information Matrix for Journal Analysis (MIAR). A member of ASEREME, the Association of Publishers of Venezuelan Biomedical Journals.

The anual periodicity of *Salus* is three ordinary numbers. Diffused through public access platforms.

<http://servicio.bc.uc.edu.ve/fcs>  
<http://salus-online.fcs.uc.edu.ve>  
<http://miar.ub.edu/issn/1316-7138>  
<https://ror.org/05sj7yp62>

## Table of Contents

### EDITORIAL

#### Work in the gloom.

Carlos Rojas Malpica.....4

### EDITOR NOTES

#### 25th Anniversary of the *Salus* Journal.

Marisol García de Yeguez .....5

### CURRENT TOPICS

#### Use of potentially toxic compounds in the context of the COVID-2019 pandemic.

Gabriela Romero B.....6

### REVIEW ARTICLE

#### New challenges in the development and use of vaccines against COVID-19.

José Esparza, Alexis Garcia, Manuel Figuera, Flor Pujol ..... 8

#### Biology and genetic diversity of SARS-CoV-2, the causative agent of COVID-19.

Rossana C Jaspe, José Luis Zambrano, Carmen L Loureiro, Yoneira Sulbaran, Zoila C Moros, Domingo Garzaro, Héctor R Rangel, Flor H Pujol .....15

#### Covid-19: from epidemiology and immunology to the clinic.

Velmar Alberto Quintero ..... 19

#### Cellular stress and SARS-CoV-2.

Mariangel Delgado, Mariajose Rodríguez, Zoila Moros, Olga Carolina Aristimuño, Christopher Franco, Esmeralda Vizzi, Ferdinando Liprandi, Mariana Hidalgo, Domingo Garzaro, Héctor Rangel, Carmen Loureiro, Yoneira Sulbaran, Rossana Celeste Jaspe, Flor H Pujol, José Luis Zambrano ..... 25

#### Host genetic factors involved in the susceptibility and severity of COVID-19.

Esmeralda Vizzi, Viviana Ramírez, Rita E. Rosales, José Luis Zambrano, Mercedes Fernández-Mestre ..... 32

#### SARS-CoV-2: a quick review of some of the available treatment options

Mariajosé Rodríguez Núñez, Mariangel Delgado, Héctor R Rangel ..... 39

#### General policies and instructions to authors..... 49

Guidelines for reviewers..... 57

#### Address:

Revista *Salus*, Universidad de Carabobo  
Facultad de Ciencias de la Salud,  
Campus Bárbula, Área de Ciencias Básicas  
Valencia, Estado Carabobo, Venezuela.

✉ [salus@uc.edu.ve](mailto:salus@uc.edu.ve)

🐦 [@RevistaSalus](https://twitter.com/RevistaSalus)

📘 [www.facebook.com/RevistaSalusFCS](https://www.facebook.com/RevistaSalusFCS)

#### Diagramación y diseño:

Mayra Rebolledo  
[mrebolle@uc.edu.ve](mailto:mrebolle@uc.edu.ve)

Cover image: *Alegore collage*

## Trabajar en la penumbra.

Work in the gloom.

*Salus* llega a su 25 aniversario y tiene logros que presentar. Debe ser motivo de profundo regocijo celebrar este mantenido esfuerzo por divulgar la investigación científica realizada en condiciones de tanta adversidad para la comunidad universitaria venezolana. No es fácil promover la esperanza en tiempos de tanto desaliento.

En el cono de sombra, se denomina umbra a la parte más oscura, donde hay ausencia total de luz, y penumbra a la parte menos oscura, donde todavía llega algo de luz y los ojos se deciden por las sombras. La regularidad anancástica de los días da luz y oscuridad desde los tiempos insondables del universo. Es una regularidad tranquilizadora donde jamás se prevén cambios. Los movimientos de rotación y traslación de la tierra se repiten monótonamente desde tiempos que no sabemos calcular. Sin embargo, la imaginación es muy inquieta y no se deja llevar por las lógicas y previsiones de la astronomía. Uno puede sentir que se han detenido los astros y que la penumbra se ha hecho dueña del futuro, con la terrible sensación de que no volverá la luz a Venezuela. Subjetivamente se siente como una larga y angustiada secuencia en la que se pasa de la umbra a la penumbra. Es una aproximación fenomenológica al pathos predominante en la comunidad universitaria venezolana. Aunque sería injusto ignorar que, en medio la penumbra, no ocurra también un gran esfuerzo por buscar la luz. No olvidemos que el Himno de la Universidad Central de Venezuela habla de la Alma Mater como *la casa que vence las sombras*.

Un prisionero de la postguerra civil española, ya asentado en Venezuela como segunda patria, me comentó hace ya bastantes años que, en la más oscura de sus noches, siempre podía ver un punto de luz que lo mantenía vivo para pensar en un mundo fuera de su celda. Podríamos llamarlo esperanza. No la esperanza mundana de poseer cosas y bienes materiales, sino de otra más raigal y profunda que consiste en aspirar la libertad. Vino a Venezuela para sentirse libre, así como muchos compatriotas hoy buscan libertad, trabajo y sosiego en otras tierras. Son muchos los universitarios, profesores y estudiantes, que han optado por luchar desde otros lugares, pero muy pocos los que han arriado banderas. Han ido a buscar la luz fuera de nuestra penumbra, pero llevarán adentro la tierra y el cielo venezolano para siempre. Los tenemos muy presentes en este 25 Aniversario de *Salus*.

Trabajar en la penumbra puede ser una vivencia intensa, profunda y reveladora. Ya en la Antigua Grecia se soñó con la victoria del conocimiento y el arte para liberar al hombre

de las fuerzas internas y externas que lo ciñen y determinan su existencia social y personal. La Tragedia de Esquilo revela que el sufrimiento puede ser una extraordinaria fuente de sabiduría. El coro de Prometeo propone que sólo se llega al más alto grado de conocimiento por la ruta del dolor. El poeta Orfeo logra vencer la resistencia del barquero Caronte tañendo en su lira una música tan triste que lo adormece. Es así como logra llegar al Hades buscando a su amada Eurídice a la que quiere sacar de la tenebrosa región de los muertos. Música, amor, poesía y esperanza se juntan en el alma del pastor tracio para desvanecer las diferencias entre mortalidad/inmortalidad, finito/infinito y posible/imposible. También Shakespeare encontró en la tragedia una fontana reveladora de la condición humana. No menos importante es la penetración filosófica de Don Miguel de Unamuno sobre el sentimiento trágico de la vida, que confrontando el engaño que se oculta en la esperanza, logra un descubrimiento descarnado y trascendental de la realidad. No evadiendo, ni dejando pasivamente transcurrir el curso natural de los días, sino reconociendo la dimensión trágica de la realidad, podremos los universitarios encontrar la fuerza transformadora para recuperar la luz y el gobierno de la inteligencia meridiana.

Con la luz que de ti recibimos, reza la segunda estrofa del Himno de la Universidad de Carabobo ¡Tea, antorcha y fuego prometeico es este 25 Aniversario de *Salus* y así debemos celebrarlo!

**Carlos Rojas Malpica**

Profesor Emérito de la Universidad de Carabobo  
Miembro Correspondiente Nacional de la Academia de Medicina  
de Venezuela

## Aniversario XXV de la Revista *Salus*.

---

Estimados amigos, hemos querido cerrar el volumen 25.3 de *Salus*, periodo septiembre-diciembre, del presente año, dándole la bienvenida al año aniversario XXV de nuestra Revista *Salus*.

En esta oportunidad debemos resaltar que en el presente volumen hacemos gala de un verdadero resumen de los más importantes avances en investigación de COVID19.

Son pocas las pandemias conocidas que hayan marcado tanto nuestra historia en medicina y la OMS el 11 de marzo de 2020, la declara pandemia a la “enfermedad por coronavirus”, pasando de ser una emergencia de salud en el mundo con una alta tasa de propagación, a convertirse en un problema de salud pública.

A través de la Dra. Vizzi, del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas –IVIC- como organismo administrador de proyectos de desarrollo tecnológico en las áreas médico-salud, industrial, química, ambiente y academia, se organizaron las revisiones más actualizadas hasta el momento de esta enfermedad.

Queremos expresar nuestras más sinceras felicitaciones al excelente grupo de investigadores de diversas instituciones nacionales e internacionales, que hicieron posible esta colección. Agradecemos al:  
*Instituto de Virología Humana. Escuela de Medicina de la Universidad de Maryland. Baltimore MD. Estados Unidos.*  
*Instituto de Inmunología. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela.*  
*Sociedad Venezolana de Infectología e Instituto Médico La Floresta. Caracas*  
*Laboratorio de Virología Molecular*  
*Laboratorio de Biología de Virus*  
*Unidad de Microscopía electrónica del Centro de Microbiología y Biología Celular*  
*Laboratorio de Fisiopatología. Sección Inmunogenética. Centro de Medicina Experimental Miguel Layrisse. IVIC. Caracas.*  
*y a la cátedra de Semiología del Departamento Clínico Integral del Norte. Escuela de Medicina.*  
*Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. Valencia, Venezuela*

Les comunico que ya estamos en la plataforma OJS/PKP. Seguimos en la búsqueda del prestigio nacional e internacional de *Salus* y convertirla en orgullo de docentes, estudiantes y personal administrativo y obrero, de la Facultad de Ciencias de la Salud, de toda la Universidad de Carabobo; aspiramos que por su calidad científica y humanística, sea referencia obligada en estas disciplinas.

**Marisol García de Yeguez**  
 Editor Jefe

Salus

**Los productos químicos son parte de nuestra vida diaria. La seguridad química se refiere al buen manejo de los productos químicos, para lo cual la interfaz de la política científica es clave.**

**Los productos químicos pueden ser tóxicos. Paracelso (1493-1541), considerado el padre de la toxicología, ha acuñado la afirmación de que es la dosis que diferencia un veneno de un remedio. Actualmente sabemos que otros factores, como la etapa de la vida, la edad, la nutrición, la enfermedad y la exposición a otros productos químicos, entre otros factores, también deben considerarse en la evaluación de las exposiciones químicas y los efectos adversos para la salud.**

**El programa de seguridad química en la OPS tiene como objetivo fortalecer las funciones y responsabilidades del sector de la salud para garantizar la seguridad de los productos químicos, con atención a todo su ciclo de vida.**

**Para ello, la sistematización del conocimiento y el desarrollo de capacidades utilizando medios virtuales ha sido un objetivo importante proporcionar orientaciones y recomendaciones que sirvan de apoyo para la toma de decisiones regulatorias en materia de farmacovigilancia, tecnovigilancia y hemovigilancia, en el marco de la pandemia**

**En esta edición, Salus ha seleccionado para el Tópico de Actualidad a Gabriela Romero, del Departamento de Ciencias Básicas Escuela de Bioanálisis e investigador de la Unidad de Toxicología Molecular Facultad de Ciencias de la Salud. Carabobo. Venezuela, para tratar este interesante tema de actualidad**

**Comité Editorial Salus**

### **Uso de compuestos potencialmente tóxicos en el contexto de la pandemia por COVID-2019.**

En marzo del 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) hizo la declaración de pandemia para la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), la misma que fuera reportada en diciembre del 2019, en Wuhan, China, cuando se identificó un nuevo tipo de coronavirus como agente causal (SARS-CoV-2) (1). A la fecha, agosto 2021, se han reportado más de 200 millones de casos confirmados, más de 4 millones de personas fallecidas y en Venezuela se presume de un subregistro de casos. La pandemia, ha sido manejada casi exclusivamente desde el punto de vista de la virología, sin considerar variables que podrían ser determinantes para el desarrollo de la enfermedad, factores que han sido relacionados con supresión del sistema inmunológico, tales como, exposición ocupacional o ambiental a compuestos tóxicos, iatrogenia, factores psicosociales y socioeconómicos, estilo de vida, entre otros (2).

Un fenómeno comunicacional ha contribuido de manera importante a magnificar el problema planteado, con un consumo desmedido de datos e información sobre temas médicos y virales, entendido como infoxicación –intoxicación de información– o, en este contexto, “infodemia”, atiborra a los usuarios de mensajes, recetas, videos explicativos sobre qué hacer y qué no hacer en la pandemia con mensajes de prevención acerca del virus y de cómo cuidarse para no contagiarse, fomentando la automedicación (3).

Durante los primeros meses de la pandemia se detectaron reacciones adversas severas como intoxicaciones, muertes súbitas por alargamiento del intervalo QT y arritmias por el uso no fundamentado de hidroxiclороquina (HCQ), medicamento autorizado para el tratamiento de la malaria y enfermedades reumatoideas que fue anunciado como un tratamiento efectivo y profiláctico para COVID-19, basándose en un ensayo clínico de importantes limitaciones metodológicas (4).

Un caso similar se observó con la Ivermectina, fármaco utilizado como antihelmíntico, cuya acción se encuentra dirigida a los canales de cloro activados por glutamato en invertebrados. En los mamíferos puede dirigirse de forma cruzada a los canales de cloro activados por GABA, presentes en el sistema nervioso central (SNC) y causar neurotoxicidad (5), especialmente en pacientes con un estado hiperinflamatorio, en quienes la permeabilidad endotelial en la barrera hematoencefálica se ve aumentada y podría provocar una fuga de fármacos al SNC, ocasionando un daño (6).

Por otro lado, los medicamentos retro o antivirales, utilizados contra SARS-CoV-2, son potenciales inhibidores del citocromo P450 3A4, principal vía metabólica para la Ivermectina, lo que incrementa el riesgo de toxicidad por exposición sistémica. En ambos casos, organizaciones internacionales competentes se pronunciaron al respecto, descartando los protocolos sugeridos por falta de evidencia y riesgos de toxicidad (7).

Durante los primeros meses de la pandemia se ordenaron medidas de salud pública orientadas a mitigar la diseminación del virus causante de la enfermedad (COVID-19). Entre ellas, el uso de limpiadores o productos desinfectantes, lo que provocó un cambio en el exposoma, cuyo impacto aún no ha sido considerado, dado el incremento de la exposición a productos químicos en el hogar y en espacios públicos, en los que se obliga la desinfección de manos y en algunos casos se utilizan aerosoles para rociar la superficie corporal expuesta (8).

Aunque se ha considerado el impacto de este nuevo hábito desde el punto de vista dermatológico (9), la exposición a través de otras vías, ocular o inhalatoria, resulta más importante si se atiende a la naturaleza química del compuesto. Es el caso del dióxido de cloro, presentado como una alternativa en el uso como desinfectante, debido a que no produce los problemas de sabor y olor que resultan del tratamiento con cloruros y que ha sido sugerido como terapia alternativa no aprobada, ante la ausencia de un tratamiento específico y efectivo para COVID-19 (10,11).

Se han reportado casos de intoxicaciones derivadas del uso de dióxido de cloro como desinfectante (12,13). Recientemente, la FDA emitió una carta de advertencia contra la venta de productos de dióxido de cloro para tratar o prevenir el COVID-19 en adultos y niños.

Se debe señalar que es incierto el número de productos químicos que se utilizan en el contexto de la pandemia y que faltan datos toxicológicos que permitan establecer formas seguras de uso para el humano y para el ambiente, toda vez que la perspectiva es que aun demore la erradicación de la COVID-19 y que las medidas de desinfección prevalecerán como una opción importante para evitar contagios.

Finalmente, es necesario evaluar el impacto ambiental que representa el incremento en el uso de ciertos compuestos potencialmente tóxicos, determinar la compensación de riesgo al intentar reducir el riesgo de la pandemia, creando nuevos riesgos de exposición a la población y al ambiente. Es uno de los retos que debe afrontarse de manera multidisciplinaria y en el que la toxicología jugará un rol fundamental.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Lee JK. We cannot go back to the old world, before global pandemic declaration of the COVID-19 pandemic: Developing new normal practices in society. *Osong Public Health Res Perspect* 2020; 11(4):147.
- Kostoff RN, Briggs M B, Porter AL, Hernández AF, Abdollahi M, Aschner M, Tsatsakis A. The under-reported role of toxic substance exposures in the COVID-19 pandemic. *Food Chem Toxicol* 2020; 145: 111687.
- Tuccori M, Convertino I, Ferraro S, Cappello E, Valdiserra G, Focosi D, Blandizzi C. The impact of the COVID-19 "Infodemic" on drug-utilization behaviors: implications for pharmacovigilance. *Drug Saf* 2020; 43(8): 699-709.
- Erickson TB, Chai PR, Boyer EW. Chloroquine, hydroxychloroquine and COVID-19. *Toxicol commun* 2020; 4(1): 40-42.
- Menez C, Sutra JF, Prichard R, Lespine A. Relative neurotoxicity of ivermectin and moxidectin in *Mdr1ab (-/-)* mice and effects on mammalian GABA (A) channel activity. *PLOS Negl Trop Dis* 2012; 6(11): e1883.
- Chaccour C, Hammann F, Ramón-García S, Rabinovich NR. (2020). Ivermectin and COVID-19: keeping rigor in times of urgency. *Am J Trop Med Hyg* 2020; 102(6):1156.
- Organización Panamericana de Salud (PAHO). COVID-19: Chloroquine and hydroxychloroquine research. *Rapid Rev - March 28th, 2020* [Internet]. 2020 [cited 2020 July 26];1-28. Disponible en: <https://www.paho.org/en/documents/covid-19-chloroquine-and-hydroxychloroquine-research>
- Andrianou XD, Pronk A, Galea KS, Stierum R, Loh M, Riccardo F. et al. Exposome-based public health interventions for infectious diseases in urban settings. *Environ Int* 2021; 146: 106246.
- Goh Ch, Long Ch, Li Ch. Dermatologic reactions to disinfectant use during the COVID-19 pandemic. *Clin dermatol* 2021; 39(2): 314-322.
- Moore G, Calabrese EJ. The effects of chlorine dioxide and sodium chlorite on erythrocytes of a/J and C57L/J mice. *J Environ Pathol Toxicol* 1980; 4: 513- 24.
- Aparicio-Alonso M, Domínguez-Sánchez C, Banuet-Martínez M. A retrospective observational study of Chlorine Dioxide effectiveness to covid19-like symptoms prophylaxis in relatives living with COVID19 patients. *Int j multidiscip res anal* 2021; 4(8): 1062-1071.
- Medina Avitia E, Tella Vega P, García Estrada C. Acute kidney injury secondary to chlorine dioxide use for COVID-19 prevention. *Hemodial Int* 2021; 1-4. <https://doi.org/10.1111/hdi.12941>
- Lardieri A, Cheng C, Jones SC, McCulley L. (2021). Harmful effects of chlorine dioxide exposure. *Clin toxicol* 2021; 59(5): 448

**Gabriela Romero B.**

<https://orcid.org/0000-0003-4254-4551>

Email: [gyromero@uc.edu.ve](mailto:gyromero@uc.edu.ve)

Unidad de Toxicología Molecular. Escuela de Bioanálisis  
Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. Naganagua,  
Carabobo. Venezuela.

## Nuevos retos en el desarrollo y uso de vacunas contra la COVID-19.

New challenges in the development and use of vaccines against COVID-19.

José Esparza<sup>1</sup>  Alexis García<sup>2</sup>  Manuel Figuera<sup>3</sup>  Flor H Pujol<sup>1</sup> 

### RESUMEN

**Introducción.** Los primeros casos de la COVID-19 se reportaron en China a principios de diciembre del 2019 y el descubrimiento de su agente etiológico, el virus SARS-CoV-2, se anunció en enero del 2020. El conocimiento adquirido sobre la estructura y biología del SARS-CoV-2 permitió, entre otras cosas, el rápido desarrollo de varias vacunas contra la COVID-19, que hasta ahora se han basado en la producción de anticuerpos neutralizantes contra la proteína S de la espiga. **Metodología.** Las vacunas fueron inicialmente autorizadas para uso de emergencia, basado en resultados de seguridad, inmunogenicidad y eficacia en pruebas clínicas de fase 3. Estas vacunas se comenzaron a aplicar en programas de salud pública en diciembre del 2020. **Hallazgos de interpretación.** A medida que los programas de vacunación se expanden, varias preguntas se comienzan a plantear con respecto a las actuales vacunas, las cuales son discutidas en esta revisión: seguridad y efectos adversos, eficacia contra las variantes virales emergentes, efectividad en condiciones de "vida real", duración de la inmunidad protectora y necesidad de refuerzos, vacunación heteróloga, y vacunación de niños. **Reflexiones finales.** La estrategia para el uso de las vacunas debe ser basada en el conocimiento científico, el cual está en desarrollo continuo. La investigación continúa para desarrollar una segunda generación de vacunas más efectivas.

**Palabras clave:** COVID-19, SARS-CoV-2, vacunas.

### ABSTRACT

**Introduction.** The first cases of COVID-19 were reported in China in early December 2019 and the discovery of its etiological agent, the SARS-CoV-2 virus, was announced in January 2020. The knowledge gained about the structure and biology of the SARS-CoV-2 enabled, among other things, the rapid development of several vaccines against COVID-19, which until now have been based on the production of neutralizing antibodies against spike protein S. **Methods.** The vaccines were initially authorized for emergency use, based on safety, immunogenicity, and efficacy results in phase 3 clinical trials. These vaccines began to be applied in public health programs in December 2020. **Results.** As vaccination programs expand, several questions begin to arise regarding current vaccines, which are discussed in this review: safety and adverse effects, efficacy against emerging viral variants, effectiveness in "real life conditions", duration of protective immunity and need for boosters, heterologous vaccination, and vaccination of children. **Conclusions.** The strategy for the use of vaccines must be based on scientific knowledge, which is in continuous development. Research continues to develop a second generation of more effective vaccines.

**Key words:** COVID-19, SARS-CoV-2, vaccines.

### INTRODUCCIÓN

La pandemia de la COVID-19, que se inició a finales del año 2019, ha causado hasta octubre del 2021 más de 230 millones de casos y más de 4,5 millones de muertes en todo el mundo, aunque el estimado de mortalidad puede ser hasta tres veces mayor que lo reportado. El virus causante de la COVID-19, el SARS-CoV-2, se identificó a principios del 2020, lo cual permitió el rápido desarrollo de varios candidatos vacunales, con los primeros resultados positivos obtenidos a finales de ese mismo año del 2020 (1-3). Con la urgencia dictada por la pandemia, varias de esas vacunas ya se están usando en todo el mundo, habiéndose administrado hasta ahora casi 6 mil millones de dosis.

Las vacunas representan la mejor esperanza para controlar la pandemia, pero todavía se tienen que resolver muchos aspectos, incluyendo la necesidad de desarrollar nuevas generaciones de vacunas más efectivas y aprender a usar las vacunas existentes de una manera más eficiente.

El agente causal de la covid-19. El SARS-CoV-2, pertenece a la familia Coronaviridae. El nombre de la familia se debe a la apariencia de corona que tienen las partículas virales

<sup>1</sup> Instituto de Virología Humana, Escuela de Medicina de la Universidad de Maryland, Baltimore MD, Estados Unidos.

<sup>2</sup> Instituto de Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela, Caracas 1040, Venezuela.

<sup>3</sup> Sociedad Venezolana de Infectología e Instituto Médico La Floresta, Caracas, Venezuela.

<sup>4</sup> Laboratorio de Virología Molecular, CMBC, IVIC, Caracas 1020A, Venezuela.

Autor de correspondencia: José Esparza 

E-mail: jose.esparza5@live.com

Recibido: 08-10-2021

Aprobado:29-11-2021

cuando se observan con el microscopio electrónico. Los coronavirus poseen un genoma de ácido ribonucleico (ARN) de una sola cadena continua, formada por unos 30.000 nucleótidos (4). En las partículas virales, el genoma está protegido por una nucleocápside que a su vez está recubierta por una envoltura lipídica. El genoma viral codifica para cuatro proteínas estructurales, que son las que forman parte de la partícula viral y se denominan S o espiga, M o membrana, E o envoltura y N o nucleocápside. El virus codifica además 15 proteínas no estructurales y 8 proteínas accesorias, que se producen en la célula durante la infección viral (4).

Diferentes proteínas virales pueden ser exploradas como antígenos para la producción de vacunas, pero el mayor énfasis se ha puesto hasta ahora en la proteína S, que es la que por medio de su segmento de unión al receptor (en inglés "receptor binding domain" o RBD) se une al receptor celular ACE2 para iniciar el proceso de infección.

Aunque los virus con genoma de tipo ARN exhiben una alta tasa de mutación debido a la ausencia de actividad correctora de mutaciones de sus polimerasas del ARN, los coronavirus y demás miembros del orden Nidovirales son la excepción, ya que estos sí poseen actividad correctora (4). Los coronavirus poseen otros mecanismos de generación de diversidad genética, como son una alta frecuencia de recombinación y mutaciones debidas a la acción de enzimas del hospedero, del tipo desaminasas (4).

El alto grado de multiplicación entre humanos que ha tenido este virus le ha permitido acumular muchas mutaciones, siendo algunas de ellas responsable de la modificación de algunas de las características del virus y de la infección. Entre los numerosos linajes que han sido descritos para el SARS-CoV-2, algunos de ellos han sido clasificados como variantes por la Organización Mundial de la Salud (OMS):

Las llamadas "variantes de interés" (en inglés, "variants of interest" o VOI) son aquellas para las cuales hay evidencia de transmisión comunitaria y que muestran la presencia de algunas mutaciones en el genoma que hacen sospechar que podrían tener implicaciones en cuanto a transmisibilidad, patogenicidad, evasión a la respuesta inmunitaria o detección por diagnóstico molecular. Las llamadas "variantes de preocupación" (en inglés, "variants of concern" o VOC) son aquellas en las cuales ya se han confirmado cambios fenotípicos importantes relacionados con transmisibilidad, patogenicidad, evasión a la respuesta inmunitaria o detección por diagnóstico molecular (3).

Para octubre del 2021, la OMS había descrito 4 variantes de preocupación (Alfa, Beta, Gamma, Delta), 2 variantes de interés (Lambda y Mu) y 16 linajes virales que están bajo observación (5). La variante Alfa emergió en el Reino Unido (6) y la mutación más importante que caracteriza a esta variante es la N501Y. La variante Beta, que emergió en Sudáfrica, posee tres mutaciones importantes (K417N, E484K y N501Y). La variante Gamma, que emergió en

Brasil, posee 3 mutaciones importantes (K417T, E484K y N501Y). Y la variante Delta, que emergió en la India, tiene dos mutaciones importantes (L452R y la P681R).

Todas esas mutaciones consideradas como importantes están localizadas en la secuencia genómica que codifica la proteína S las cuales han modificado el fenotipo viral determinando un mayor grado de transmisibilidad y, en las tres últimas variantes, un cierto grado de evasión a la respuesta inmunitaria conferida por una infección previa o por vacunación. Confrontar las variantes virales representa un importante reto en el desarrollo y uso de las vacunas.

Vacunas contra la COVID-19. El rápido desarrollo de las vacunas. Las vacunas actuales contra la COVID-19 se diseñaron con el propósito de inducir anticuerpos neutralizantes contra el virus, dirigidos contra la proteína S. Ante la incertidumbre de cuál sería la plataforma vacunal más apropiada para inducir esos anticuerpos, se desarrollaron en paralelo varios candidatos a vacunas basados, tanto en plataforma clásicas, tales como virus completos inactivados o proteína S, como también en plataformas más modernas, incluyendo el uso de adenovirus (Ad) vectores o de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) (1). La Tabla 1 muestra algunas de las vacunas más importantes.

**Tabla 1.** Vacunas y su origen

Plataforma	Vacunas	Origen
Virus inactivados	Sinopharm (BBIBP-Corv)*	China
	Sinovac (CoronaVac)*	China
	Covaxin (Bharat Biotech)	India
Proteínas virales	Novavax (NVX-CoV2373) (proteína S)	EEUU
Vectores de adenovirus	Gamaleya/Sputnik V (Ad26 + Ad 5) *	Rusia
	Oxford/AstraZeneca (AZD1222) (Ad de chimpancé) *	Reino Unido
	Johnson & Johnson/Janssen (Ad26.COVS-2) (Ad26)	EEUU
	Cansino (Ad5)	China
ARNm	Pfizer/BioNTech (BNT162b2) **	EEUU
	Moderna (mRNA-1273) *	EEUU

\* Vacunas autorizadas para uso de emergencia por agencias reguladoras reputadas.

\*\* Vacuna aprobada por la FDA de los Estados Unidos.

Las plataformas llamadas modernas tienen más de 20 años en desarrollo experimental, incluyendo pruebas en animales y humanos, aunque nunca habían sido aprobadas para su uso como vacunas en humanos (7). Durante los últimos veinte años se ha obtenido mucha información básica sobre la estructura de los coronavirus humanos, sobre todo de los altamente patógenos (que causan el SARS-Cov-1

y el MERS), que estructuralmente son muy parecidos al SARS-CoV-2 (8). Con la emergencia de la pandemia de la COVID-19, y con un fuerte apoyo político y financiero, esos conocimientos científicos básicos se aplicaron para el desarrollo en tiempo récord de varias vacunas eficaces contra la COVID-19 (9).

En el caso de las vacunas a ARNm, la información genética para la síntesis de la proteína S está directamente codificada por el ARNm viral correspondiente, protegido en una nanopartícula lipídica, que al ser introducido en las células de la persona vacunada resulta en la síntesis de la proteína S, la cual es procesada y/o transportada al exterior de la célula, donde es presentada al sistema inmune (1)

En las vacunas que usan vectores de Ad no replicantes, tanto humanos (Ad5 y Ad26) como animales (Ad de chimpancé), la información que codifica la proteína S se inserta por ingeniería genética en el genoma del vector Ad, que entonces actúa como “Caballo de Troya”, introduciéndolo en las células de la persona vacunada, donde es copiada a ARNm que entonces dirige la síntesis de la proteína S, la cual es procesada, exportada y presentada al sistema inmune (1).

Los diferentes candidatos vacunales fueron evaluados en el 2020, primero en animales de experimentación y los más promisorios pasaron a pruebas clínicas de fase 1 y 2, para evaluar su seguridad e inmunogenicidad en voluntarios humanos, seguidos de pruebas de fase 3 para determinar si las vacunas eran eficaces en prevenir la infección o enfermedad por el SARS-CoV-2. La mayoría de las pruebas de fase 3 enrolaron entre 20.000 y 40.000 voluntarios, y fueron estudios de doble ciego, aleatorizados, y controlados por placebo (1). Esos estudios demostraron que las vacunas eran seguras y con una eficacia reportada que varía entre el 55 y el 95% (10), lo cual fue suficiente para que las agencias reguladoras de los Estados Unidos (Food and Drug Administration o FDA) y europeas (European Medicines Agency o EMA) concedieran la “autorización para uso de emergencia” (AUE) para varias vacunas. La Organización Mundial de la Salud dio el visto bueno a varias vacunas para ser incluidas en el mecanismo COVAX, para distribución en países de ingresos bajos y medios (11).

Todas las vacunas contra la COVID-19 fueron originalmente autorizadas para adultos de más de 16-18 años. El próximo paso regulatorio fue cuando en mayo del 2021, la FDA autorizó en los Estados Unidos, el uso de la vacuna de Pfizer/BioNTech en niños de 12 años o más, y en septiembre del 2021 la misma compañía anunció que había concluido de manera satisfactoria pruebas en niños mayores cinco años. En agosto del 2021, la FDA otorgó la “aprobación completa” de la vacuna de Pfizer-BioNTech, basada en el análisis de seguridad, eficacia y efectividad de la vacuna después de haber sido administrada a millones de personas con un seguimiento de más de seis meses. Muy probablemente otras vacunas recibirán la aprobación total en un futuro próximo.

La administración de vacunas en niños es importante, no solo para proteger a los niños vacunados y a sus familias, sino también para interrumpir la cadena de transmisión del virus en la comunidad y así lograr la tan ansiada inmunidad de rebaño. La misma consiste en inmunizar un porcentaje suficiente de la población, estimado en un 70%, para así cortar las cadenas de transmisión del virus y por ende controlar la epidemia (12,13). En países donde se alcanzó esa cobertura se observó inicialmente una dramática reducción de casos (14).

En septiembre del 2021 el Instituto de Salud Pública de Chile aprobó la ampliación del rango etario para administrar la vacuna de Sinovac (CoronaVac), basada en virus inactivados, a partir de los seis años, después de un análisis de la seguridad e inmunogenicidad de dicha vacuna en la población infantil (15,16).

Nuevas generaciones de vacunas Las vacunas presentadas representan la primera generación de vacunas contra la COVID-19. Es de esperarse que se continúen desarrollando nuevas vacunas que resuelvan limitaciones de las presentes, especialmente en lo relacionado a la eficacia protectora contra las diferentes variantes del virus y la duración de la respuesta protectora. Para ello se están estudiando diferentes enfoques, incluyendo vacunas capaces de proteger contra muchas variantes del SARS-CoV-2 (17,18) o basadas en la inducción de inmunidad mucosal o celular.

Los linfocitos T juegan un papel central en la inmunidad del huésped a la infección por el SARS-CoV-2. La respuesta de los linfocitos T CD8+ es específica y eficiente contra el virus. A la par, las células NK y NKT pueden contribuir en el proceso de eliminación de las células infectadas (19,20). Las dos vacunas de ARNm autorizadas hasta la fecha (Pfizer/BioNTech y Moderna) muestran eficacia incluso después de una sola dosis, pudiéndose detectar en estos sujetos respuestas moderadas de linfocitos T, con niveles bajos o no detectables de anticuerpos neutralizantes (21). Tras una sola dosis, las vacunas que utilizan la plataforma de vectores de Ad desencadenan la producción de anticuerpos polifuncionales capaces de mediar en la neutralización del virus y de impulsar otras funciones efectoras dependientes de anticuerpos, así como potentes respuestas de linfocitos T (22). Estos datos sugieren que la protección puede requerir de niveles bajos de anticuerpos neutralizantes y podría implicar otros mecanismos efectores inmunes, incluyendo los linfocitos T y la inmunidad innata. La identificación de los mecanismos de protección, así como los correlatos de la protección, son de crucial importancia para la investigación y desarrollo de otros candidatos vacunales (23-25).

Características de las vacunas actuales - Seguridad. En una nueva vacuna es primordial asegurar que la misma no induzca efectos secundarios indeseables, ya que las mismas podrían ser administradas a millones de personas (26). Las pruebas de fase 3 demostraron que las vacunas eran seguras, tan solo causando efectos adversos menores, tales como dolor e inflamación en el sitio de la inyección,

cansancio, dolor de cabeza y febrícula, que se resuelven en dos días.

Cuando las vacunas se comenzaron a administrar a millones de personas, al menos cuatro efectos adversos de importancia se comenzaron a identificar, incluyendo:

Reacciones alérgicas graves y anafilaxia en recipientes de las vacunas basadas en ARNm (Pfizer/BioNTech y Moderna) (27,28). Síndrome de trombosis con trombocitopenia en recipientes de las vacunas de Oxford/AstraZeneca y J&J/Janssen, reportado sobre todo en mujeres jóvenes (20,29). Síndrome de Guillan-Barré, reportado sobre todo en recipientes de la vacuna de J&J/Janssen (30). Miocarditis en recipientes de las vacunas de ARNm, sobre todo en adolescentes y adultos jóvenes (31).

Debe enfatizarse que dichos efectos adversos, algunos de ellos graves, ocurren con una muy baja frecuencia, aproximadamente 1 a 10 por millón de vacunados, y el análisis de riesgo/beneficio es claramente en favor de la vacunación (32). Hasta ahora las vacunas inactivadas no parecen estar asociadas a algún efecto adverso de importancia.

Eficacia y efectividad. La característica de las vacunas que más atrae la atención del público es la de su eficacia protectora que es la información que se obtiene de estudios de fase 3. Hay que recalcar que el porcentaje de eficacia frecuentemente citado se basa en estudios que en general no son comparables entre las diferentes vacunas. Esos resultados se basan en variables tales como el criterio para definir los casos (conocido en inglés como "end-point"), el grupo etario (con menor eficacia en adultos mayores), la duración del seguimiento de los vacunados, el número de dosis y la población donde se hizo la prueba (con especial referencia a la circulación de variantes del virus que pueden tener diferente susceptibilidad a los anticuerpos inducidos por las diferentes vacunas) (33,34).

Las pruebas de fase 3 de las diferentes vacunas han demostrado eficacias contra cualquier enfermedad sintomática, incluso leve, de entre 55 y 95% (10). Sin embargo, con el tiempo se ha obtenido información que indica que prácticamente todas las vacunas autorizadas confieren una protección bastante alta, entre 85 y 100%, contra la enfermedad grave y hospitalización, pero no necesariamente contra la infección asintomática o moderada.

Esta situación de que las vacunas protegen contra la enfermedad grave pero no contra la infección tiene un precedente bien conocido en la vacuna contra la gastroenteritis por rotavirus (35). En el caso de las vacunas contra la COVID-19, se puede plantear que la inmunidad inducida por las vacunas a nivel del tracto respiratorio inferior es suficiente para proteger contra los efectos patogénicos del virus, pero la inmunidad a nivel del tracto respiratorio superior no es suficiente para evitar la replicación del virus a ese nivel. Una consecuencia de esa situación es que las

vacunas actuales pueden no ser eficientes para interrumpir la cadena de transmisión del virus, ya que las personas vacunadas todavía pueden contraer la infección y transmitir el virus a aquellos que las rodean.

Un concepto relacionado con el de eficacia, pero diferente de ella, es el de efectividad, que se refiere a la capacidad protectora de la vacuna, ya no en pruebas clínicas controladas, sino en "la vida real" en poblaciones con una buena cobertura vacunal. Estos estudios se están conduciendo en varios países, con diferentes vacunas, confirmando que cuando existe una alta cobertura vacunal en la población, los beneficios protectores de los programas de vacunación son iguales o incluso superiores a los detectados durante las pruebas clínicas (10).

Un ejemplo ilustrativo es el reportado recientemente en Chile (36), donde para mayo del 2021, 10,2 millones de personas habían recibido la vacuna de Sinovac (CoronaVac), una vacuna a virus inactivado que había sido ensayada en diferentes países, mostrando eficacias entre 50,7% y 91%. Esta vacuna en Chile demostró una efectividad contra la hospitalización y muerte por la COVID-19 de alrededor del 90%.

Es necesario conocer si las vacunas que fueron diseñadas con base a las cepas originales del SARS-CoV-2 mantienen su eficacia contra las variantes de preocupación que muestran una menor sensibilidad *in vitro* frente a los anticuerpos neutralizantes (37,38). En el caso de la variante Delta, hasta ahora tan solo se han registrado diferencias relativamente menores en cuanto a su efectividad, sobre todo después de las dos dosis prescritas (39). En los Estados Unidos, donde la variante Delta es la prevalente, más del 95% de los casos de COVID-19 que requirieron hospitalización han ocurrido entre personas no vacunadas. Así, por los momentos que todas las vacunas protegen contra todas las variantes virales, al menos durante el tiempo en el cual el nivel de anticuerpos se mantiene alto.

Duración de la eficacia y uso de refuerzos. La persistencia de la respuesta inmune al SARS-CoV-2 y cómo esto podría contribuir a prevenir la reinfección no se comprende bien en esta etapa de la pandemia (25). La duración de la protección es una cuestión clave para el desarrollo de vacunas y la posible necesidad de una revacunación periódica para superar la disminución de los niveles anticuerpos neutralizantes, y tiene implicaciones sustanciales para lograr y mantener la inmunidad colectiva.

La presencia de anticuerpos neutralizantes contra el SARS-CoV-2 se utiliza como indicador de inmunidad, niveles más altos indican una mayor protección y los mismos se han propuesto como un correlato de protección para una de las vacunas basadas en ARNm (24). Una vez que los niveles de anticuerpos neutralizantes caen por debajo de un umbral en particular, o desaparecen por completo, la persona pudiese correr el riesgo de reinfección con enfermedad grave. Las observaciones iniciales encontraron que los niveles de anticuerpos neutralizantes de las personas

disminuían rápidamente poco después de la recuperación de la COVID-19 (40). En contraste, recientemente se han evidenciado una inmunidad más duradera, con la presencia de células de memoria productoras de anticuerpos en la médula ósea identificadas entre siete y ocho meses después de la infección con COVID-19 (41).

Las vacunas de Pfizer/BioNTech y Moderna son las primeras vacunas basadas en tecnología de ARNm autorizadas para uso en seres humanos. Por lo tanto, todavía se requieren más investigaciones para evaluar la naturaleza y la duración de la inmunidad que inducen. No obstante, se han identificado “centros germinales” en los ganglios linfáticos de personas vacunadas con la vacuna Pfizer/BioNTech, y estos actúan como sitios de entrenamiento para las células inmunes, enseñándoles a reconocer el SARS-CoV-2, lo que indica un potencial de protección duradera (42). Aunque los estudios iniciales de estas dos vacunas solo evaluaron la eficacia a corto plazo, investigaciones recientes han encontrado una fuerte actividad de anticuerpos a los seis meses (43). Con respecto a las vacunas de vectores virales, a pesar de los ensayos clínicos en curso, hay pocos datos disponibles sobre la duración de la respuesta de anticuerpos (44-46).

Con relación a la necesidad de una dosis de refuerzo, se necesitan más datos para hacer una recomendación general. Es posible que no sean necesarios para la mayoría de las personas y eso podría comprometer las dosis que tanto necesitan otros individuos que todavía no han iniciado su esquema de vacunación (47). Sin embargo, ya el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC) ya emitió un comunicado recomendando una dosis de refuerzo en pacientes inmunocomprometidos (48), así como también para las personas mayores de 65 años, el personal sanitario y otras personas que estén a alto riesgo de contraer la infección. Israel ya inició la aplicación de una dosis de refuerzo en adultos mayores de 60 años y los resultados preliminares han demostrado que el uso de un refuerzo en este grupo etario fue efectivo para reducir la transmisión de la infección y las formas severas de la enfermedad (49).

**Vacunación heteróloga.** La vacunación heteróloga, la combinación de vacunas de plataformas diferentes dentro del mismo esquema primario o para refuerzo. A esta estrategia se le conoce en inglés como “mix and match” (mezcla y combina). La combinación busca potenciar o ampliar la respuesta inmune, evitar posibles efectos secundarios puntuales, adecuarse a las disponibilidades locales, simplificar esfuerzos, mejorar el control epidemiológico o disminuir costos.

Hay antecedentes de vacunación heteróloga ampliamente estudiados y aprobados como la vacunación contra neumococo (vacuna conjugada reforzada con polisacáridos), o la combinación en polio de un esquema primario (polio oral y polio inyectada) que se mantiene en algunos países. Así mismo, los esquemas de vacunación heteróloga han sido ampliamente estudiados en varias vacunas experimentales, especialmente contra el VIH/SIDA (50,51).

Entre las vacunas contra la COVID-19, la Sputnik V es la única que hasta ahora usa un esquema de vacunación heteróloga, usando dos vectores adenovirales diferentes, que busca mejorar la respuesta inmune después de la segunda dosis al evitar una interferencia por los anticuerpos anti-vector generados por la primera dosis basada en un vector de Ad26, usando como segunda dosis un vector de Ad5 (45).

Cuando en abril del 2021 se reportaron los casos de trombosis con trombocitopenia en recipientes jóvenes de las vacunas de Oxford/AstraZeneca, algunos países europeos recomendaron reemplazar la segunda dosis con alguna de las vacunas basadas en ARNm. La evidencia obtenida al estudiar esta combinación indica que la misma induce una respuesta humoral robusta (anticuerpos neutralizantes contra el SARS-CoV-2) y una respuesta celular mayor que la observada en las vacunaciones homólogas, manteniéndose un margen de seguridad aceptable (52-55).

Combinaciones heterólogas también se están usando en diferentes países, en gran parte motivado por la escasez del segundo componente de la vacuna Sputnik V. En Argentina se recomendó la combinación de la primera dosis de la vacuna Sputnik con la Oxford/AstraZeneca como segunda dosis, basado en elementos de seguridad y de no inferioridad de la respuesta inmune (56).

Como política de salud, distintos países están administrado combinaciones, aunque todavía no existe suficiente evidencia científica para justificar su generalización.

**Reflexiones finales.** En estos dos últimos años hemos sido testigos de la aparición y rápida evolución de una pandemia. También se ha observado, en tiempo real, como se ha ido desarrollando el conocimiento científico con respecto a la pandemia y la vacuna. Mucho de ese conocimiento ha sido publicado en revistas científicas arbitradas, pero también diseminados en la nueva modalidad del “preprint”, que distribuye en las redes artículos que no han sido revisados por pares o todavía no aceptados para su publicación. La información también se origina de fuentes gubernamentales, especialmente ministerios de salud y organismos regulatorios de mayor o menor credibilidad. Así mismo, los comunicados de prensa de los productores de vacunas aportan información frecuente acerca de sus productos.

Ante una galopante pandemia, es importante que los avances científicos sean rápidamente presentados al público, permitiendo así que la información pueda ser confirmada, ampliada o refutada. La realidad es que no todo lo publicado en las revistas científicas es necesariamente cierto, ni todo lo no publicado es necesariamente falso.

Aquí se han discutido algunos de los nuevos retos relativos a las vacunas contra la COVID-19, basados en información accesible hasta septiembre del 2021, aunque se sabe que en futuro próximo podrá haber cambios en la información existente, o nueva información. Ante la pandemia reinante,

es importante implementar estrategias a medida que la ciencia produzca la evidencia, y estar abiertos a cambios a medida que estos sean indicados por el conocimiento científico nuevo. Lo que no se debe aceptar es una parálisis esperando una respuesta definitiva para cada una de las muchas preguntas y preocupaciones.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Esparza J. Vacunas contra la COVID-19: Progresos y expectativas. *Rev Soc Ven Microbiol.* 2020;40:109-121.
- Esparza J. El futuro de la pandemia de la COVID-19 y la esperanza de una vacuna. *Invest Clin.* 2020;61(4):295-299.
- Pujol FH, Esparza J. COVID-19: virus, variantes y vacunas. *Bol Acad C Fis Mat Nat.* 2021;71(2):1-10.
- Pujol FH, Zambrano JL, Jaspe R, Loureiro CL, Vizzi E, Liprandi F y Rangel HR. Biología y evolución del coronavirus causante de la COVID-19. *Rev Soc Venezol Microbiol* 2020;40:63-73.
- WHO. Tracking SARS-CoV-2 variants. 2021. <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>
- Pujol FH, Esparza J. Emergencia de un nuevo linaje del virus causante de la COVID-19 en el Reino Unido. *CientMed* 2020;1(36):1-3.
- Chaudhary N, Weissman D, Whitehead KA. mRNA vaccines for infectious diseases: principles, delivery and clinical translation. *Nat Rev Drug Discov.* 2021; <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00283-5>
- Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh C-L, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* 2020;367:1260-1263.
- Graham BS. Rapid COVID-19 vaccine development, *Science* 2020;368:945-946.
- Tregoning JS, Flight KE, Higham SL, Wang Z, Pierce BF. Progress of the COVID-19 vaccine effort: viruses, vaccines and variants versus efficacy, effectiveness and escape. *Nat Rev Immunol.* 2021. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00592-1>.
- Eccleston-Turner M, Upton H. International collaboration to ensure equitable access to vaccines for COVID-19: The ACT-Accelerator and the COVAX facility. *Milbank Q.* 2021;99(2):426-449.
- Frederiksen LSF, Zhang Y, Foged C, Thakur A. The long road toward COVID-19 herd immunity: Vaccine platform technologies and mass immunization strategies. *Front Immunol.* 2020;11:1817. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01817>.
- Wong RSY. COVID-19 vaccines and herd immunity: Perspectives, challenges and prospects. *Malays J Pathol.* 2021;43(2):203-217.
- Chen YT. The effect of vaccination rates on the infection of COVID-19 under the vaccination rates below the herd immunity threshold. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(4):7491. <https://doi.org/10.3390/ijerph18147491>
- Chile, Comité Asesor de Vacunas y Estrategias de Inmunización. Recomendaciones del CAVEI sobre la vacunación COVID-19 en niños a partir de los 6 años. 8 septiembre 2021.
- Han B, Song Y, Li C, Yang W, Ma Q, Jiang Z et al. Safety, tolerability and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy children and adolescents: a double-blind, randomized, controlled, phase 1 / 2 clinical trial. *Lancet Infect Dis.* 2021. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00319-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00319-4)
- Cohen J. The dream vaccine. *Science* 2021;372:227-231.
- Wang L, Zhou Y, Zhang Y, Yang SY, Schramm CA, Shi W, et al. Ultrapotent antibodies against diverse and highly transmissible SARS-CoV-2 variants. *Science* 2021;373:759.
- Chen, Z., Wherry, EJ. T cell responses in patients with COVID-19. *Nat Rev Immunol.* 2020;20:529–536.
- De Sanctis JB, García AH, Moreno D, Hajduch M. Coronavirus infection: An immunologists' perspective. *Scand J Immunol.* 2021;93(6):e13043. [doi:10.1111/sji.13043](https://doi.org/10.1111/sji.13043)
- Anderson EJ, Roupael NG, Widge AT, Jackson LA, Roberts PC, et al. Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med.* 2020;383(25):2427-2438.
- Voysey M, Costa Clemens SA, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomized trials. *Lancet.* 2021;397(10277):881-891.
- Jeyanathan M, Afkhami S, Smaill F, Miller MS, Lichty BD, Xing Z. Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(10):615-632.
- Gilbert PB, Montefiori DC, McDermott A, Fong Y, Benkeser D, Deng W et al. Immune correlates analysis of the mRNA-1273 COVID-19 vaccine efficacy trial. *medRxiv* 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.08.09.21261290>
- Koch T, Mellinghoff SC, Shamsrizi P, Addo MM, Dahlke C. Correlates of vaccine-induced protection against SARS-CoV-2. *Vaccines (Basel).* 2021 Mar 10;9(3):238. <https://doi.org/10.3390/vaccines9030238>.
- Petousis-Harris H. Assessing the safety of COVID-19 vaccines: A primer. *Drug Saf* 2020; 43:1205–1210. <https://doi.org/10.1007/s40264-020-01002-6>
- CDC. Allergic reactions including anaphylaxis after receipt of the first dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine — United States, December 14–23, 2020. *MMWR* 2021;70(2):46-51.
- Kelso JM. Anaphylactic reactions to novel mRNA SARS-CoV-2/ COVID-19 vaccines. *Vaccine* 2021;39(6):865-867.
- Esparza J, Vizcaino G, Pujol FH. Trombosis asociada a vacunas contra la COVID-19 basadas en vectores adenovirales: implicaciones para la vacunación en Venezuela. *SciMed* 2021;2(28)1-7.
- Vizcaino G. Síndrome trombocitopénico trombótico posvacunación. ¿Casualidad o causalidad? Especial referencia a las vacunas Astra-Zeneca COVID-19 (Vaxzvia®) y Johnson & Johnson. *Gac Méd Caracas.* 2021;129(3):665-675.
- Bozkurt B, Kamat I, Hotez PJ. Myocarditis with COVID-19 mRNA vaccines. *Circulation* 2021;144:471-484.
- Rosenblum HG, Hadler SC, Moulia D, Shimabukuro TT, Su JR, Tepper NK, et al. Use of COVID-19 vaccines after reports of adverse events among adult recipients of Janssen (Johnson & Johnson) and mRNA COVID-19 (Pfizer-BioNTech and Moderna): Update from the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, July 2021. *MMWR* 2021;70:1094-1099.
- Hodgson SE, Mansatta K, Mallet G, Harris V, Emary KRW, Pollard AJ. What defines an efficacious COVID-19 vaccine? A review of the challenges assessing the clinical efficacy of vaccines against SARS-CoV-2. *Lancet Infect Dis.* 2001;21:e26-35. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30773-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30773-8)
- Mehrotra DV, Janes HE, Fleming TR, Annunziato PW, Neuzil KM, Carpp LN et al. Clinical endpoints for evaluating efficacy in COVID-19 vaccine trials. *Ann Intern Med.* 2020; <https://doi.org/10.7326/M20-6169>

35. Ciarlet M, Schödel F. Development of a rotavirus vaccine: Clinical safety, immunogenicity, and efficacy of pentavalent rotavirus vaccine, RotaTeq. *Vaccine* 2009; 27(9):G72-G81.
36. Jara A, Undurraga EA, González C, Paredes F, Fontecilla T, Jara G, et al. Effectiveness of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in Chile. *N Engl J Med* 2021; 385:875-884
37. Krause PR, Fleming TR, Longini IM, Peto R, Briand S, Heymann DL et al. SARS-CoV-2 variants and vaccines. *N Engl J Med* 2021;385:179-186.
38. Cevik M, Grubaugh ND, Iwasaki A, Openshaw P. COVID-19 vaccines: Keeping pace with SARS-CoV-2 variants. *Cell* 2021; 184. <https://doi:10.1016/j.cell.2021.09.010>
39. Lopez Bernal J, Adreus N, Gower C, Gallaguer E, Simmons R, Thelwall S, et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) variant. *N Eng J Med*. 2021;385:585-594.
40. Seow, J., Graham, C., Merrick, B, Acors S, Pickering S, Steel KJA, et al. Longitudinal observation and decline of neutralizing antibody responses in the three months following SARS-CoV-2 infection in humans. *Nat Microbiol*. 2020;5: 1598–1607.
41. Turner, J.S., Kim, W., Kalaidina, E, Goss CW, Raueo AM, Schmitz AJ, et al. SARS-CoV-2 infection induces long-lived bone marrow plasma cells in humans. *Nature*. 2021;595:421-425.
42. Turner, J.S., O'Halloran, J.A., Kalaidina, Kim W, Schmitz AJ, Zhou JQ, et al. SARS-CoV-2 mRNA vaccines induce persistent human germinal centre responses. *Nature*. 2021;596:109–113.
43. Doria-Rose N, Suthar MS, Makowski M, O'Connell S, McDermott AB, Flach B, et al. Antibody persistence through 6 months after the second dose of mRNA-1273 vaccine for Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384:2259-2261.
44. Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, Flaxman AL, Folegatti PM, Owens DR, et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet* 2021;396:1979-1993.
45. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, Tukhvatulin AI, Zubkova OV, Dzharullaeva AS, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet* 2021;397:671-681.
46. Barouch DH., Stephenson KE., Sadoff J, Yu J, Chang A, Gebre M, et al. (2021) Durable humoral and cellular Immune responses 8 months after Ad26.COV2.S vaccination. *N Engl J Med*. 2021;385:951-953.
47. Krause PR, Fleming TR, Peto R, Longini IM, Figueroa JP, Sterne JAC, et al. Considerations in boosting COVID-19 immune responses. *Lancet*. 2021; [https://doi:10.1016/S0140-6736\(21\)02046-8](https://doi:10.1016/S0140-6736(21)02046-8)
48. CDC. COVID-19 Vaccines for moderately to severely immunocompromised people. 2021; <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019cov/vaccines/recommendations/immuno.html>
49. Bar-On YM, Goldberg Y, Mande M, Bodenheimer O, Freedman L, Kalkstein N, et al. BNT162b2 vaccine booster dose protection: A nationwide study from Israel. *medRxiv* 2021. <https://doi:10.1101/2021.08.27.21262679>
50. Lu S. Heterologous prime-boost vaccination. *Curr Opin Immunol*. 2009; 21(3):346-351
51. Excler J-L, Kim JH. Novel prime-boost vaccine strategies against HIV-1. *Expert Rev Vaccines*. 2019;18:765-779.
52. Barros-Martins J, Hammerschmidt SI, Cossmann A, Odak I, Stankov MV, Morillas Ramos G, et al. Immune responses against SARS-CoV-2 variants after heterologous and homologous ChAdOx1nCoV-19/BNT162b2 vaccination. *Nat Med*. 2021;27:1525-1529.
53. Borobia AM, Carcas AJ, Pérez-Olmeda M, Castaño L, Bertrán MJ, Garcia-Pérez J, et al. Immunogenicity and reactogenicity of BNT162b2 booster in ChAdOx1-s-primed participants (CombiVacS): a multicentre, open-label, randomized, controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2021;398:121-130.
54. Hillus D, Schwarz T, Tober-Lau P, Vanshylla K, Hastor H, Thibeault C, et al. Safety, reactogenicity, and immunogenicity of homologous and heterologous prime-boost immunization with ChAdOx1nCoV-19 and BNT162b2: a prospective study. *Lancet* 2021. [https://doi:10.1016/S2213-2600\(21\)00357-X](https://doi:10.1016/S2213-2600(21)00357-X)
55. Schmidt T, Klemis V, Schub D, Mihm J, Hielscher F, Marx S, et al, Immunogenicity and reactogenicity of heterologous ChAdOx1 nCoV-19/mRNA vaccination. *Nat Med*. 2021;27:1530-1534.
56. Argentina, Ministerio de Salud (agosto de 2021). Recomendaciones sobre esquemas heterólogos de vacunación contra COVID-19. <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2021-08/recomendacion-sobre-esquemas-heterologos-de-vacunacion-contra-COVID19.pdf>

# Salus

## Biología y diversidad genética del SARS-CoV-2, agente causal de la COVID-19.

Biology and genetic diversity of SARS-CoV-2, the causative agent of COVID-19.

Rossana C Jaspe<sup>1</sup>  José Luis Zambrano<sup>2</sup>  Carmen L Loureiro<sup>1</sup>  Yoneira Sulbaran<sup>1</sup>  Zoila C Moros<sup>2</sup>  Domingo Garzaro<sup>1</sup>  Héctor R Rangel<sup>1</sup>  Flor H Pujol<sup>1</sup> 

### RESUMEN

La infección generada por el SARS-CoV-2 ha causado más de 200 millones de casos y de 4,5 millones de muertes en todo el mundo. El SARS-CoV-2 ha ido acumulando mutaciones que permiten clasificarlo en diferentes linajes. Algunos de esos linajes han sido denominados variantes por la OMS: bajo vigilancia (VUM), de interés (VOI) o de preocupación (VOC). Metodología. Se han descrito diferentes estrategias para la vigilancia genómica de estas variantes del SARS-CoV-2 en cada país. En Venezuela las estrategias incluyen la amplificación de un fragmento de la espiga, PCR-RFLP y secuenciación del genoma completo viral, lo que nos ha permitido monitorear la introducción de VOCs y VOIs al país. Resultados. Para octubre de 2021, en Venezuela se han descrito la circulación de tres VOCs, Alpha, Gamma y Delta, y las dos VOIs (Lambda y Mu). Globalmente, la variante Delta predomina en prácticamente en todos los continentes salvo algunos países de Latinoamérica, aunque se estima que pronto prevalecerá también en la región. Discusión. La circulación de variantes en los países es un proceso muy dinámico y Venezuela no escapa de esta realidad; por ello es importante seguir la vigilancia genómica de este virus.

**Palabras clave:** Coronavirus, COVID-19, Variantes, Mutaciones, Vigilancia genómica

### ABSTRACT

The infection generated by SARS-CoV-2 has caused more than 200 million cases and 4.5 million deaths worldwide. SARS-CoV-2 has accumulated mutations that allow it to be classified into different lineages. Some of these lineages have been designated variants by

the WHO: under monitoring (VUM), of interest (VOI), or of concern (VOC). Methodology. Different strategies for genomic surveillance of these SARS-CoV-2 variants have been described in each country. In Venezuela, the strategies include the amplification of a fragment of the spike, PCR-RFLP, and sequencing of the complete viral genome, which has allowed us to monitor the introduction of VOCs and VOIs to the country. Results. By October 2021, in Venezuela, the circulation of three VOCs, Alpha, Gamma, and Delta, and the two VOIs (Lambda and Mu) have been described. Globally, the Delta variant predominates in practically all continents except some Latin American countries, although it is estimated that it will soon prevail in the region as well. Discussion. The circulation of variants in the countries is a very dynamic process and Venezuela does not escape from this reality; therefore, it is important to continue genomic surveillance of this virus.

**Keywords:** Coronavirus, COVID-19, Variants, Mutations, Genomic surveillance

### INTRODUCCIÓN

En marzo de 2020 se declaró la pandemia de COVID-19 provocada por un coronavirus emergente, el SARS-CoV-2. A dos años de su identificación, esta nueva infección ha causado más de 200 millones de casos y de 4,5 millones de muertes en todo el mundo. Este artículo pretende describir la diversidad de este nuevo virus y la circulación de variantes en Venezuela.

**Biología y diversidad del SARS-CoV-2.** Este virus pertenece a la familia Coronaviridae, orden Nidovirales. Estos virus poseen una envoltura que rodea una nucleocápside helicoidal que contiene un gran genoma de ARN continuo de polaridad positiva de casi 30.000 nucleótidos (nt), que codifica 4 proteínas estructurales (nucleocápside o N, espiga o S, matriz o M y envoltura o E), 15 proteínas no estructurales y 8 proteínas accesorios (Figura 1).

Este orden viral es único entre los virus de ARN en poseer una exonucleasa que habilita la capacidad de corrección de la replicación genómica, limitando así los eventos mutacionales. Sin embargo, el gran número de eventos de replicación que ha sufrido este virus, permitiendo la generación de genomas híbridos, una elevada frecuencia de recombinación, y la probable acción de las desaminasas del hospedero sobre el genoma viral (1). Esto ha permitido la aparición de muchas mutaciones puntuales y deleciones frecuentes en el genoma viral (2).

<sup>1</sup> Laboratorio de Virología Molecular, Centro de Microbiología y Biología Celular, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas, Caracas, Miranda, Venezuela.

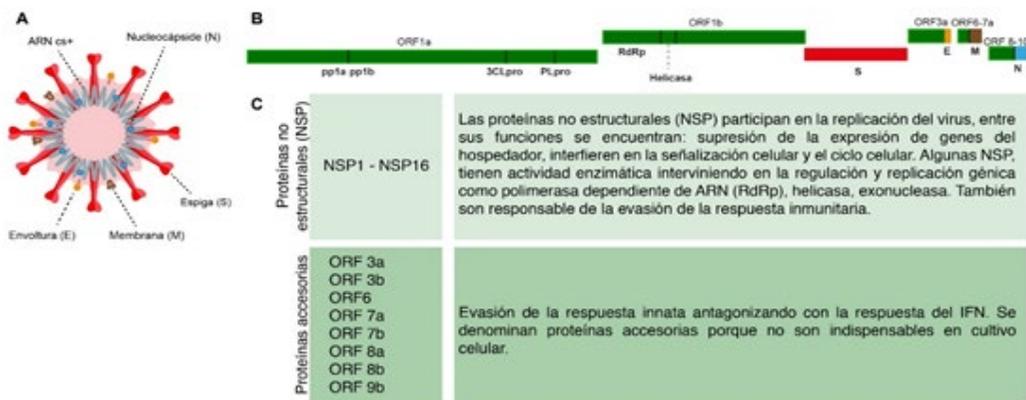
<sup>2</sup> Laboratorio de Biología de Virus, Centro de Microbiología y Biología Celular, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas, Caracas, Miranda, Venezuela

Autor de correspondencia: Flor H Pujol 

E-mail: lfhpujol@gmail.com

Recibido: 29-10-2021

Aprobado: 27-11-2021



**Figura 1.** Organización genómica del SARS-CoV-2 y estructura del virión. A) Se señalan las 4 proteínas estructurales que conforman el virión: 100 copias de la proteína S, 20 de la proteína E, 2000 de la proteína M y 1000 de la proteína N, B) Organización del genoma ARN monocatenario de sentido positivo de 30.000 Kb y C) Proteínas no estructurales y accesorias y su función (1).

**Variantes del SARS-CoV-2.** El SARS-CoV-2 ha ido acumulando mutaciones que permiten clasificarlo en diferentes linajes y la clasificación más aceptada es la de Pangolin (3). Desde finales de 2020 han surgido también diferentes variantes, que son linajes de virus que comparten tipos particulares de mutaciones.

Algunas de estas variantes han sido definidas como bajo vigilancia (VUM), de interés (VOI) o de preocupación (VOC) por la OMS. La VUM es una variante con cambios genéticos que se cree pueden afectar las características del virus, puede evolucionar rápidamente, ser un riesgo a futuro pero sin evidencias fenotípicas o epidemiológicas de impacto, aunque requieren estar bajo vigilancia. Las VOI albergan mutaciones que pueden conferir a estos grupos de virus más transmisibilidad, o resistencia parcial a inmunidad protectora o tratamiento, entre otros.

Cuando se demuestran algunas de estas características para una VOI en particular, esta VOI se denomina VOC (4). Para octubre de 2021, las dos variantes designadas como VOI son la C.37 (Lambda, detectada por primera vez en Perú en Diciembre de 2020 y la variante del linaje B.1.621 (Mu),

documentada por primera vez en Colombia en Enero 2021. La variante del linaje B.1.1.7 (Alpha), para la que se observó un aumento de la incidencia después de su aparición en el Reino Unido, variante del linaje B.1.351 (Beta), con un aumento de la prevalencia en Sudáfrica, la variante del linaje B.1.1.28.1 o P.1 (Gamma) y la variante del linaje B.1.617.2 (Delta) son las 4 variantes de preocupación (Tabla 1). El primer nombre corresponde al linaje según la clasificación de los linajes Pango (4) y la letra griega corresponde a la clasificación de la OMS (5).

Algunas de las mutaciones presentes en estas variantes son motivo de preocupación para la salud pública por dos razones principales: la mutación N501Y (presente en las VOCs Alpha, Beta y Gamma), está asociada a un aumento de la transmisibilidad. Las mutaciones E484K y K417N/T (presente en las VOCs Beta y Gamma), se han asociado con frecuencia con casos de reinfección y podrían reducir la actividad neutralizante de los anticuerpos producidos por la vacunación. Las mutaciones L452R y P681R (presente en la VOC Delta) aumentan tanto la capacidad de transmisión como la evasión a la respuesta inmune protectora (5-8) (Tabla 1).

**Tabla 1.** Variantes de preocupación (VOCs) del SARS-CoV-2 (8)

Variante	Alpha	Beta	Gamma	Delta
Linaje	B.1.1.7	B.1.351	B.1.1.28.1	B.1.617.2
País de emergencia	Reino Unido	Suráfrica	Brasil	India
Fecha de designación OMS	18-12-2020	18-12-2020	11-01-2021	11-05-2021
Mutaciones importantes	E484K <sup>1</sup> N501Y D614G P681H	K417N E484K N501Y D614G A701V	K417N E484K N501Y D614G H655Y	L452R T478K D614G P681H
Transmisibilidad	Incrementada	Incrementada	Incrementada	Incrementada (la más alta descrita)
Evasión RP <sup>2</sup>	No	Parcial	Parcial	Parcial
Gravedad <sup>3</sup>	Posible incremento	No confirmado	No confirmado	Posible incremento

<sup>1</sup>La variante puede presentar o no está mutación. <sup>2</sup>RP: Respuesta inmunitaria protectora. <sup>3</sup>Se sospecha un incremento en el riesgo de hospitalización para todas las variantes, aunque existe evidencia mayor para la Alpha y la Delta.

**Variantes del SARS-CoV-2 en Venezuela.** Durante el año 2020 circularon varios linajes del SARS-CoV-2 en Venezuela. Desde el inicio de la epidemia en el país, la mutación D614G, una mutación que probablemente confirió mayor transmisibilidad al virus, se identificó de forma mayoritaria en los aislados circulantes (9). La mutación D614G también se encuentra en la proteína S del virus, más no en la región RBD como las descritas para las VOCs. Sin embargo, parece facilitar la entrada del virus en la célula, probablemente favoreciendo el proceso de fusión, lo cual podría explicar por qué los virus que poseían esa mutación desplazaron a aquellos sin ella (7,10).

Se ha propuesto la vigilancia genómica para monitorear la introducción de VOCs del SARS-CoV-2 en cada país (5). Para ello, muchos países con capacidades robustas de secuenciación, secuencian el genoma completo de los aislados del SARS-CoV-2 a través del tiempo, para identificar las variantes y linajes circulantes. Esta secuenciación se realiza generalmente mediante plataformas de secuenciación de última generación (11). Existen también métodos rápidos, como PCR en tiempo real con sondas específicas para la identificación de mutaciones características de estas variantes. En el Laboratorio de Virología Molecular del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC), se desarrolló un método alternativo rápido basado en el uso de enzimas de restricción de un fragmento de PCR de la región de la RBD, para la identificación de dos de esas mutaciones claves: la E484K y la L452R (12,13). Otros métodos se basan en la secuenciación parcial de un pequeño fragmento del genoma, que concentra las mutaciones claves de estas variantes (11,14).

En Venezuela, se ha adoptado una estrategia racional, basada en secuenciación parcial del genoma y dirigida a identificar las mutaciones claves que caracterizan las VOIs y VOCs (11). Esta estrategia permite analizar de forma rápida un mayor número de muestras e identificar potenciales variantes, cuya circulación se confirma por secuenciación del genoma completo (11). La obtención del genoma completo consiste en la generación de 16 amplicones solapados, de aproximadamente 2000 pb, que cubren todo el genoma del SARS-CoV-2. Se realiza la libería con la mezcla de esos amplicones para la secuenciación de última generación o NGS, utilizando una plataforma iSeq 100 (11). Esta estrategia nos ha permitido obtener ya un centenar de genomas completos del virus.

En 2021, las variantes que se han identificado en Venezuela hasta Octubre son:

1) 3 de las 4 VOCs:

- la Gamma, identificada desde principios del año 2021 y que rápidamente se difundió y predominó en todo el país.

- Luego se identificó la Alpha, en un caso en Marzo en Miranda y en Mayo varios casos en Apure, Barinas y uno en Lara

- y a finales de Junio, se confirmó la circulación de la VOC Delta, en Miranda y un caso aislado en Zulia. Esta variante predomina actualmente en la Región central del país.

2) las dos VOIs:

- la Lambda, denominada también variante andina, que emergió en Perú, hasta ahora presente en nuestro país en casos aislados

- la Mu, variante que emergió en Colombia y que ha ido desplazando a la VOC Gamma en los estados occidentales.

El comportamiento de estas variantes es muy dinámico. La variante Delta ya predomina prácticamente en todo el mundo, con la excepción quizá de algunos países de Latinoamérica, donde todavía circulan algunas VOCs y VOIs como la Gamma o la Mu (<https://ourworldindata.org/grapher/covid-variants-area?country>). Sin embargo, se espera que la VOC Delta también predomine muy pronto en toda Latinoamérica.

Vacunación y variantes del SARS-CoV-2. El surgimiento de las variantes ha provocado una reducción de la efectividad de las vacunas para prevenir la infección por SARS-CoV-2. Sin embargo, las vacunas siguen reduciendo la probabilidad de infección, aún con las variantes y sobre todo protegen significativamente contra la progresión grave de la enfermedad (15,16).

Otro aspecto que concierne la inmunidad a las variantes tienen que ver con el concepto de inmunidad híbrida. Se ha observado que los individuos vacunados que luego se infectan desarrollan una inmunidad (denominada híbrida) de mayor intensidad y amplitud (capaz de proteger contra distintas variantes) que la obtenida solo con la vacunación o con una infección natural única (17). Estos resultados refuerzan la importancia de la vacunación para la protección contra la infección por SARS-CoV-2.

## CONCLUSIONES

La circulación de variantes en los países es un proceso muy dinámico y Venezuela no escapa de esta realidad. Aunque no hay diferencias en el tratamiento dependiendo de la variante infectante, el incremento en la transmisión de unas variantes sobre otras y el posible incremento en la patogenicidad, afirma que es importante: 1) continuar la vigilancia genómica de este virus en el país, 2) mantener las medidas de prevención, aún entre las personas vacunadas y 3) acelerar la vacunación para garantizar en el menor tiempo la mayor cobertura posible de población vacunada. Todas estas medidas combinadas son las que nos permiten reducir la incidencia y eventualmente lograr controlar este grave flagelo.

Agradecimientos. Los estudios reseñados en esta revisión fueron financiados por el Ministerio del Poder Popular para Ciencia y Tecnología.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pujol FH, Zambrano JL, Jaspe R, Loureiro CL, Vizzi E, Liprandi F, et al. Biología y evolución del coronavirus causante de la COVID-19. *Rev Soc Venezol Microbiol* 2020; 40:63-70.
2. Phan T. Genetic diversity and evolution of SARS-CoV-2. *Infect Genet Evol* 2020; 81:104260. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104260>.
3. O'Toole A, Scher E, Underwood A, Jackson B, Hill V, McCrone JT, Colquhoun R, Ruis C, Abu-Dahab K, Taylor B, Yeats C, Du Plessis L, Maloney D, Medd N, Attwood SW, Aanensen DM, Holmes EC, Pybus OG, Rambaut A. Assignment of epidemiological lineages in an emerging pandemic using the pangolin tool. *Virus Evolution* 2021. 7: en prensa. <https://doi.org/10.1093/ve/veab064>
4. Pujol FH, Esparza, J. COVID-19: virus, variantes y vacunas. *Bol Acade Cienc Fis Matemat Natur* 202; LXXXI: 1-10.
5. World Health Organization. Tracking SARS-CoV-2 variants. 2021. Disponible en: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>
6. Altmann DM, Boyton RJ, Beale R. Immunity to SARS-CoV-2 variants of concern. *Science* 2021; 371(6534):1103-1104. <https://doi.org/10.1126/science.abg7404>.
7. Winger A, Caspari T. The Spike of Concern-The Novel Variants of SARS-CoV-2. *Viruses*. 2021; 13(6):1002. <https://doi.org/10.3390/v13061002>.
8. WHO. COVID-19 Weekly Epidemiological Update. Edition 58, published 21 September 2021.
9. Loureiro CL, Jaspe RC, D Angelo P, Zambrano JL, Rodriguez L, Alarcon V, et al. SARS-CoV-2 genetic diversity in Venezuela: Predominance of D614G variants and analysis of one outbreak. *PLoS One*. 2021; 16(2):e0247196. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247196>.
10. Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S, Yoon H, Theiler J, Abfalterer W, et al. Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the COVID-19 Virus. *Cell*. 2020; 182:812–827.e19. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.043> PMID: 32697968.
11. Jaspe RC, Sulbaran Y, Loureiro CL, D Angelo P, Rodriguez L, Garzaro DJ, et al. Introduction and rapid dissemination of SARS-CoV-2 Gamma Variant of Concern in Venezuela. *Infect Genet Evol*. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2021.105147>.
12. Jaspe RC, Sulbaran Y, Loureiro CL, D Angelo P, Rodriguez L, Garzaro DJ, et al. Importance of mutations in amino acid 484 of the Spike protein of SARS-CoV-2: rapid detection by restriction enzyme analysis. *Invest Clin* 2021; 62(Suppl. 2): 18 – 26. <https://doi.org/10.22209/IC.v62s2a02>.
13. Jaspe RC, Sulbaran Y, Loureiro CL, D' Angelo P, Rodriguez L, Garzaro D, et al. A simple method for detection of mutations in amino acid 452 of the Spike protein of SARS-CoV-2 using restriction enzyme analysis. *Invest. Clin*. 62: <https://doi.org/10.22209/IC.v62n4a07>.
14. Bezerra MF, Machado LC, De Carvalho VDCV, Docena C, Brandão-Filho SP, Ayres CFJ, et al. A Sanger-based approach for scaling up screening of SARS-CoV-2 variants of interest and concern. *Infect Genet Evol*. 2021; 92:104910. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2021.104910>.
15. Tao K, Tzou PL, Nouhin J, Gupta RK, de Oliveira T, Kosakovsky Pond SL, et al. The biological and clinical significance of emerging SARS-CoV-2 variants. *Nat Rev Genet*. 2021:1-17. <https://doi.org/10.1038/s41576-021-00408-x>
16. Wahid M, Jawed A, Mandal RK, Dailah HG, Janahi EM, Dhama K, et al. Variants of SARS-CoV-2, their effects on infection, transmission and neutralization by vaccine-induced antibodies. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021; 25(18):5857-5864. [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_202109\\_26805](https://doi.org/10.26355/eurrev_202109_26805).
17. Andreano E, Paciello I, Piccini G, Manganaro N, Pileri P, Hyseni I, et al. Hybrid immunity improves B cells and antibodies against SARS-CoV-2 variants. *Nature*. 2021 Oct 20. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04117-7>.

# Salus

**Covid-19: desde la epidemiología e inmunología a la clínica.**

Covid-19: from epidemiology and immunology to the clinic.

Velmar Alberto Quintero **RESUMEN**

**Introducción:** El coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) quien causa la enfermedad por coronavirus 2019, aparece en el mundo con una alta tasa de propagación, convirtiéndose en un problema de salud pública, al ser declarado pandemia por la OMS el 11 de marzo de 2020. El SARS-CoV-2, entra a la célula por su unión con la enzima convertidora de angiotensina II (ACE2) produciendo daño citopático directo en neumocitos, cardiocitos y podocitos, así como en células endoteliales. Sin embargo, es la respuesta inmunológica (RI) tanto innata como adaptativa, activada por el mismo virus, quien se convierte en un mecanismo de daño tisular, al ser evadida o persistir de forma exagerada. El órgano blanco por excelencia del SARS-CoV-2 es el pulmón, otros órganos son comprometidos en especial cardíaco, renal y gastrointestinal, el objetivo de la revisión es documentar la relación entre la epidemiología e inmunología con la expresión clínica de la enfermedad. **Metodología:** Se realizó una búsqueda de la literatura de artículos sobre epidemiología, respuesta inmunológica y clínica de la COVID-19, hasta julio de 2021, seleccionando aquellos con mayor interés, de los 188 artículos revisados, se incluyeron 41 artículos considerados por el autor como relevantes. **Conclusiones:** la RI exagerada y no regulada produce muchas de las manifestaciones clínicas de la covid-19, la tormenta de citocinas, la hiperinflamación y el estado de hipercoagulabilidad, se relacionan con enfermedad severa, complicaciones y secuelas.

**Palabras Clave:** COVID-19, epidemiología, respuesta inmunológica innata, respuesta inmunológica adaptativa, manifestaciones clínicas

**ABSTRACT**

**Background:** The acute respiratory distress syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) that causes the coronavirus disease 2019, appears in the world with a high rate of spread, becoming a global public health problem, being declared a pandemic by the WHO on March 11, 2020. SARS-CoV-2 enters the cell by binding with the angiotensin-converting enzyme II (ACE2) causing direct cytopathic damage in pneumocytes, cardiocytes and podocytes, as well as in endothelial cells. However, it is both the innate and adaptive immune response (IR), activated by the same virus, which becomes a mechanism of tissue damage, being evaded or persisting in an excessive way. The target organ par excellence of SARS-CoV-2 is the lung, other organs are compromised especially cardiac, renal and gastrointestinal, the objective of the review is to document the relationship between epidemiology and immunology with the clinical expression of the disease. **Methodology:** A research of epidemiology, immunological response and clinic of COVID-19 was carried out, until February 2021, selecting those with the greatest interest, of the 188 articles reviewed, 40 articles considered by the author as relevant were included. **Conclusions:** Excessive and unregulated IR produces many of the clinical manifestations of covid-19, cytokine storm, hyperinflammation and the state of hypercoagulability, are related to severe disease, complications and sequelae.

**Keywords:** COVID-19, epidemiology, innate immune response, adaptive immune response, clinical manifestations.

**INTRODUCCIÓN**

Son pocas las pandemias conocidas que hayan marcado tanto nuestra historia en la medicina y cuando la OMS el 11 de marzo de 2020, declaró pandemia la “enfermedad por coronavirus 2019” (COVID-19), la enfermedad paso a ser de una emergencia de salud pública a un tema de conversación diaria en los medios de comunicación.

El agente patógeno fue denominado por el comité taxonómico de virus como “Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Severo” (SARS-CoV-2), desencadenó miedos, caída en la economía global, restricciones al turismo y cambios radicales en nuestro compartir social.

El sistema inmunológico (SI) es, más allá de ser mecanismo de defensa, es un sistema para preservar la vida. Se activa la respuesta inmunológica (RI) con la entrada del SARS-CoV-2 a la célula, uniéndose a la enzima convertidora de angiotensina II y, consecuentemente, el reconocimiento y activación de señales intracelulares que desencadenan una expresión clínica inespecífica y variable de la COVID-19.

Cátedra de Semiología. Departamento Clínico Integral del Norte. Escuela de Medicina. Valencia. Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de Carabobo. Valencia, Venezuela

Autor de Correspondencia: Velmar Alberto Quintero   
E-mail: vaqp1277@gmail.com

Recibido: 03-11-2021

Aprobado: 02-12-2021

**De la epidemiología a la clínica.** La COVID-19 es una zoonosis e inicialmente se sospechó del huésped nativo más común para coronavirus, el murciélago. Sin embargo, se plantea la presencia de un huésped intermediario aún sin identificar, manteniendo la sospecha frente al pangolín malayo, además de los hurones y gatos (1). La transmisión persona a persona, con una propagación muy rápida, facilitó su permanencia en muchos países.

Los primeros 5 casos, reportados oficialmente el 18 de diciembre de 2019, compartían el compromiso respiratorio y la asistencia a un mercado de alimentos en Wuhan, China. El salto en cantidad de casos desde el 18 de diciembre hasta el 30 de enero de 2020 de 5 a 7.734, así como la extensión geográfica a otros países asiáticos, a Estados Unidos y Europa, hace que la OMS se interese y comuniquen medidas de prevención para intentar frenar la propagación. La capacidad replicativa y facilidad de contagio logró superar estas medidas y se mantiene en muchos países como un problema de salud pública. De la única muerte en los primeros 5 casos a 56 muertes para el 25 de enero de 2020, determina una tasa de mortalidad calculada en 2,2% (2).

Hasta el inicio del mes de octubre de 2021 se han confirmado 219 millones de casos y 4.550.000 muertes a nivel global; en Venezuela 376.311 casos registrados, 357.339 recuperados, 4.539 muertes reportadas, una distribución por género sin diferencias importantes (191.630 masculinos y 184.681 femeninos). El grupo por edad más afectado de 20 a 29 años 94.549; predomina en Distrito Capital y Estado Miranda con 59.412 y 47.589 casos respectivamente, en el Estado Carabobo se reportan 18.680 casos (3).

Algunas manifestaciones clínicas no están íntimamente relacionadas con la respuesta inmunológica (RI). Para el compromiso del Sistema Nervioso Central y alteraciones en piel, la epidemiología aporta datos significativos que contribuyen a comprender la clínica de la COVID-19.

Un metaanálisis de 61 estudios, que incluyó 59.234 pacientes, reportó cefalea hasta en 12% de los pacientes. Otro estudio prospectivo, presentó hasta 70% e incluso encontró diferencias en edad y género, más en pacientes jóvenes y sexo femenino (4). La cefalea en 40,7% aparece el primer día de la infección, bilateral y predominio frontal, promedio de duración de 7 días (5), vale destacar que, si la cefalea aparece en el séptimo día, podría coincidir con la tormenta de citoquinas y ser un signo de alarma (6,7).

En un estudio multicéntrico prospectivo que incluyó 417 pacientes categorizados como leves o moderados, se reportó que 86% presentaron hiposmia o anosmia y 88 % disgeusia. La disfunción olfatoria hasta en 12% fue el primer síntoma y el último en desaparecer en comparación con tos, cefalea, diarrea y otros síntomas de la COVID-19 leve o moderado hasta en 63% de los casos.

Los pacientes jóvenes son más afectados que aquellos de mayor de edad, y el compromiso es más frecuente en el

sexo femenino (4). Un estudio retrospectivo realizado en Wuhan, se informa trastornos olfatorios en 5% y gustativos en 6%, en pacientes con COVID-19 severo y este contraste permite considerar las alteraciones gustativas y olfatorias como predictores de enfermedad leve a moderada (7).

Las manifestaciones cutáneas no son frecuentes, pero su presentación heterogénea e inespecífica favorece que no se asocie con COVID-19 y retrase el diagnóstico. En algunos casos puede ser la primera manifestación: exantema maculopapular, urticaria, erupción vesicular, pernio, petequias y purpura, livido reticularis, isquemia distal, son las formas más frecuentes de compromiso cutáneo (8).

Las alteraciones en la frecuencia cardíaca tanto taquicardia como bradicardia son los trastornos del ritmo cardíaco más frecuentes y pueden ocurrir aisladas o como consecuencia de miocarditis, isquemia, shock cardiogénico, hipoxia. Otras causas, como desequilibrio electrolítico en casos de diarrea, así como, las interacciones entre fármacos, en algunos casos no aprobados por la FDA, como hidroxiquina asociada a azitromicina que pueden prolongar el segmento QT, con riesgo de taquicardia supraventricular polimórfica (9).

**De la inmunología a la clínica.** El primer paso para el daño que podría causar el SARS-CoV-2 es su entrada a la célula. Para que esto ocurra, la proteína S (espiga) debe escindirse en subunidades S1/S2 y permitir la unión a dos receptores de superficie de membrana el ACE2 (enzima convertidora de angiotensina II) y TMPRSS2 serina 2 (transmembrana proteasa). ACE2 se puede encontrar en células epiteliales cilíndricas ciliadas del tracto respiratorio, neumocitos II y cardiomiocitos, lo que explicaría el mayor compromiso pulmonar y cardíaco (10).

Como también ocurre en podocitos y en el túbulo renal contorneado proximal, al riñón se convierte en un órgano blanco, con una incidencia entre 0,5 % al 19 % de daño renal agudo causado directamente por el efecto citopático del virus. Es la complicación más importante después del compromiso pulmonar y con una letalidad elevada (11).

ACE2A también se expresa través del tracto gastrointestinal, pudiendo explicar sus alteraciones por el tropismo viral y su efecto citopático directo. Náuseas, vómitos, anorexia, diarrea y dolor abdominal son las manifestaciones más frecuentes, incluso pueden preceder al compromiso pulmonar, en algunos pacientes es la única expresión de la enfermedad (12).

Zhan y col., confirmaron la presencia de ácido nucleico viral en hisopado anal y muestras de heces, lo que habla de la transmisión fecal-oral de la infección (13). Xiao y col., informaron que la detección de ARN viral en heces puede durar entre 1 y 12 días. 23,9 % de los 73 especímenes de pacientes hospitalizados, mantiene positividad en heces a pesar de negativizarse en el tracto respiratorio (14).

**Inmunidad innata.** Ante la infección viral, la inmunidad innata cuenta con los receptores de reconocimiento de patrones (PRRs). Uno de los principales son los receptores parecidos a TOLL (TLR), son sensores para detectar y reconocer patrones moleculares asociados a agentes infecciosos (PAMPs). En el caso del SARS-CoV-2 estos patrones de reconocimiento se encuentra en la secuencia de nucleótidos en su ARN, los PAMPs que, al ser reconocidos, disparan la respuesta innata de forma inmediata y secuencial.

Así se activan y estimulan TLR, en especial TLR3 y TLR7, expresados en endosomas de células de inmunidad innata y como consecuencia, se genera la respuesta celular encabezada por las células natural killer (NK) y monocito. La activación de señales intracelulares de transcripción genética induce la producción de interferón tipo I y factores inmuno inflamatorios, a través del factor nuclear Kappa Beta (NF- $\kappa$ B).

La respuesta mediada por el interferón puede controlar la replicación viral y evitar la progresión a enfermedad severa y daño en órganos y tejidos (15). Desde el año 2008, en trabajos con ratones, se conoce la presencia de moléculas adaptadoras como MyD88 (TLR7 y TLR8) y TRIF (TLR3) y estas tienen un efecto protector contra la infección por coronavirus y su deficiencia aumenta la susceptibilidad a infectarse y disminuye la eliminación del virus (16).

Las células NK son importantes para una RI efectiva en pacientes con COVID-19, equilibrando la respuesta directa al virus y la inflamación sistémica, mediante la eliminación de células dendríticas, monocitos y células T infectadas (17). Si este equilibrio se pierde, aumenta la producción de citocinas proinflamatorias que conducen a mayor hiperpermeabilidad vascular, falla multiorgánica, incluso muerte (18). El retardo de la respuesta innata, traducida en la no acción efectora de las células NK y la no producción de interferón, permite la mayor replicación del virus y expresión grave de la enfermedad.

Los neutrófilos parecen tener acción frente algunos virus y esta defensa antiviral ocurre mediante la interacción con otras poblaciones de células inmunitarias, mecanismo de internalización y destrucción del virus, liberación de citocinas, degranulación, stress oxidativo y trampas extracelulares de neutrófilos (NET) (19).

La relación entre neutrófilos y linfocitos totales (NLR), así como directamente con su población de linfocitos CD4 (NCD4LR), se han convertido en marcadores pronósticos para evolución tórpida de la COVID-19. Niveles altos de dímero D y proteína c reactiva, siguen el aumento de NLR en pacientes graves, y el aumento de NLR se ha considerado un factor de riesgo independiente de mortalidad en pacientes hospitalizados, relacionado con algunas comorbilidades como diabetes y enfermedad cardiovascular (20,21).

Otro biomarcador es el recuento de neutrófilos en relación a los niveles de albúmina (NAR) y es descrito como un nuevo

predicador de mortalidad. Los valores de NCD4LR y NAR también podrían usarse como marcadores clínicos para la progresión de COVID-19 (22).

El SARS-CoV-2 es eficiente en evadir la respuesta innata pero, en ocasiones, los mecanismos reguladores no son efectivos, favoreciendo la ampliación y exageración de la RI, provocando mayor daño tisular. Sin embargo, en la mayoría de los casos la RI permite que muchos infectados pasen asintomáticos, con una respuesta innata vigorosa y controlada

El interferón tipo I/III, evita la replicación y aumenta la eliminación del virus y promueve la fagocitosis de las células infectadas por los macrófagos, activando de forma más temprana la respuesta adaptativa. Evitará la aparición de síntomas pero sin impedir que puedan ser agentes de propagación de la infección (23). En los pacientes con síntomas leves la RI puede ser también efectiva.

En el estudio de G.-u. Kim, que agrupó 172 pacientes entre 22 y 47 años de edad, tos, expectoración e hiposmia fueron los síntomas todos de alrededor de 40%, fiebre solo en 11,6% (en la mayoría de los estudios mantiene una frecuencia superior al 70%) y congestión nasal en 34,3%. Se informó que hasta una quinta parte de los pacientes expuestos a covid-19 se mantuvieron sin síntomas desde el momento del contacto y posterior corroboración por pruebas de laboratorio (24).

**Tormenta de citocinas y estado de hiperinflamación.** En la fase temprana de la enfermedad la desregulación de la respuesta innata es la causa de las complicaciones severas y de mortalidad. La respuesta innata persistentemente activa conduce a la temida tormenta de citocinas, siendo responsable del daño pulmonar, del síndrome de distrés respiratorio y de falla multiorgánica, desencadenando así un estado de hiperinflamación.

De ese modo se invierte la acción de nuestro sistema inmunológico de defensa y de preservación de la vida. Las citocinas proinflamatorias que se producen en gran cantidad y las identificadas en pacientes con enfermedad severa son: IL6, TNF, IL1 $\beta$ , IL18, IP10, IFN $\gamma$ , CCL2, CCL5, CXCL8 y CXCL10 (25). La tormenta de citocinas también se relaciona con compromiso cardiaco y renal severo.

Un componente humoral que contribuye al estado de hiperinflamación es el complemento soluble C5a y su receptor C5aR1, que juega un rol en la activación de neutrófilos y monocitos quienes expresan abundante C5R1, estimulando la producción de citocinas proinflamatorias, pudieran ser cruciales para modular la respuesta inmune frente SARS-CoV-2 y la enfermedad.

La elevación de citocinas proinflamatorias ha sido demostrada a través de lavado broncoalveolar obtenido de pacientes con COVID-19. Tanto C5a como C5aR1 son focos

de investigación por ser considerados blancos terapéuticos (25,26). Otra molécula de relevancia es la pentraxin (PTX3), cuyos niveles elevados en pacientes severos la convierten en biomarcador para complicaciones y severidad, con una alta expresión en el pulmón, macrófagos y células endoteliales, contribuyendo a la disfunción endotelial (27).

La inflamación, el estado de hipercoagulabilidad y trombosis definen los diferentes estados de la enfermedad. Las NET juegan un rol importante y los pacientes con COVID-19, producen más y aumentan con la progresión de la enfermedad (28). Elizabeth y col. reportan la gran infiltración en pulmón, de neutrófilos, NET y agregación plaquetaria. Estos datos, aportados por autopsias, indican que esta interacción favorece inmunotrombosis en general, y en el síndrome de distrés respiratorio agudo (29).

La desregulación de la respuesta innata contribuye sustancialmente en la manifestación clínica pulmonar y cardíaca. El principal órgano blanco del virus SARS-CoV-2 es el pulmón y el tiempo promedio de aparición de la disnea es de 5 días. C C Lai y col. agruparon 468 pacientes con neumonía y la evolución según el requerimiento de oxígeno, la ventilación mecánica y de oxígeno por membrana extracorpórea fue de 70,9%, 28,8% y 3,1% y una mortalidad en 8,2% (30).

El compromiso cardíaco ocurre en la mayoría de los casos en fases no tempranas de la enfermedad (entre el séptimo y décimo día del inicio de la infección). Los mecanismos de daño cardíaco no están dilucidados, pero están estrechamente ligados a la fase pulmonar de la COVID-19, con el reclutamiento de leucocitos, hipoxia, estrés oxidativo, aumento de la demanda cardiometabólica. La falla aguda del miocardio ha sido reportada entre 8% y 12% (31,32).

**Inmunidad adaptativa.** Cuando la inmunidad innata es desbordada por el SARS-CoV-2, ocurren mecanismos para activar la inmunidad adaptativa tanto con su respuesta celular como humoral, siendo esta respuesta efectora esencial para la eliminación del virus.

Estas señales permiten la interacción entre la inmunidad innata y adaptativa, se desarrollan a través de las células dendríticas y macrófagos infectados por el virus. Estas células presentan epítomos que son péptidos pequeños de los antígenos virales. Las más significativas son las proteínas M, N, S y E, que se corresponden con la inmunodominancia y son altamente expresadas por las células infectadas, unidos a moléculas de histocompatibilidad I o II (MHC), a los linfocitos T vírgenes, generando la activación y diferenciación de las células de la inmunidad adaptativa.

Es importante la acción efectora de los linfocitos T CD4 (LTCD4) y CD8 (LTCD8) restringidos por la expresión de HLA II y I respectivamente. En pacientes tanto en fase aguda y como convaleciente, se observó que la acción efectora de linfocitos T específicos contra el SARS-CoV-2 está asociada significativamente a una forma leve de la enfermedad (33).

Pero los coronavirus tienen como blanco a los LTCD4, causando disminución en el reclutamiento a nivel pulmonar y, como consecuencia de esta desregulación, los LTCD4 generan un aumento de citocinas que se traduce en quimioatracción de monocitos y neutrófilos que activaban a su vez otras cascadas inflamatorias mediante la síntesis de citocinas (IL-1, IL-6, IL-8, IL-21, TNF y MCP-1).

La inmunidad adaptativa, más allá de poder cumplir su función inmunitaria, se convierte en agente aliado del virus para causar daño y enfermedad severa (34). Esto podría explicar severidad en pacientes mayores de 65 años y aquellos con inmunosupresión y factores de riesgo como diabetes, obesidad e hipertensión arterial, puesto que una respuesta adaptativa robusta en ellos puede mantener una respuesta innata desregulada por la disminución de la población de linfocitos T vírgenes, favoreciendo complicaciones y gravedad (35). Un desbalance entre población de linfocitos LTCD4+CD45RA+ vírgenes y LT CD4+CD45RO+ de memoria, facilitaría la progresión de la infección (36).

La miocarditis es causada por la respuesta persistente, en especial LTCD8 con su actividad citotóxica, más la producción exagerada y no controlada de citocinas, la “tormenta de citocinas”. La IL6 actuaría como director de orquesta, retroalimentando y ampliando la RI, produciendo daño miocárdico. Hasta un 7 % de las muertes por COVID-19 están relacionadas con miocarditis, con una presentación clínica que vadesde dolor torácico, disnea, fatiga hasta falla ventricular derecha o izquierda, shock cardiogénico, arritmias y muerte súbita (37).

La activación de linfocitos T colaboradores CD4+ y CD8+ aberrantes se produce en pacientes con neumonía grave por SARS-CoV-2 ingresados en UCI. Se observa mayor proporción de células T CD4+ productoras de IL-6 y GM-CSF, coincidiendo con linfopenia e hiperferritinemia (38).

La infección por el SARS-CoV-2 activa a los linfocitos B, estimulando la producción de anticuerpos neutralizantes (Nab) contra el dominio de unión de la glucoproteína S. De inicio interferirán con la unión de este con sus receptores, impidiendo la entrada del virus a la célula (39,40). No obstante se plantea, una acción paradójica por la ocurrencia del fenómeno denominado “mejora por anticuerpos” (ADE) que ocurre cuando un anticuerpo unido al virus.

Este complejo anticuerpo-virus se une al receptor de la fracción constante de inmunoglobulina G circulante, facilitando la entrada del virus a la célula, persistencia de la replicación viral en los pulmones generando más mecanismos de inflamación (41).

**Conclusiones.** Tan importante es la activación de la inmunidad adaptativa por la inmunidad innata como la propia regulación de la inmunidad innata por la inmunidad adaptativa. La activación temprana de la inmunidad adaptativa es beneficiosa para la eliminación de reservorios

del virus al igual que de células infectadas. En la infección por el SARS-CoV-2 esta respuesta puede ser tardía. El camino desde la presentación de antígenos a linfocitos T vírgenes, activación y acción efectora, regulación y subsecuente población de linfocitos de memoria, debería ser completo y sin interrupciones para lograr una respuesta inmune efectiva y eficiente.

Se piensa que una respuesta en fase temprana de la infección por SARS-CoV-2 por parte de linfocitos T, más la producción de anticuerpos por los plasmocitos, se asocia con una resolución de la enfermedad sin progresión. Las complicaciones graves y secuelas y mortalidad se relacionan con la RI desregulada y exagerada, sin obviar la importancia del efecto citopático del virus. Mucha información es extrapolada de investigaciones previas sobre otros coronavirus como el síndrome respiratorio grave agudo por coronavirus y el síndrome respiratorio de oriente medio por coronavirus.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Cortés ME. La pandemia de COVID-19: Importancia de estar alerta ante las Zoonosis. *Rev Fac Med Hum* 2021; 21(1): 137-141.
- Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun* 2020 May;109:102433. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433>.
- Coronavirus COVID-19 Global Cases by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/>
- Orsucci D, Ienco EC, Nocita G, Napolitano A, Vista M. Neurological features of COVID-19 and their treatment: a review. *Drugs Context*. 2020 Jun 11;9:2020-5-1. <https://doi.org/10.7573/dic.2020-5-1>.
- García-Azorín D, Sierra Á, Trigo J, Alberdi A, Blanco M, Calcerrada I, et al. Frequency and phenotype of headache in covid-19: a study of 2194 patients. *Sci Rep*. 2021 Jul 19;11(1):14674. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-94220-6>.
- Belvis R. Headaches during COVID-19: my clinical case and review of the literature. *Headache*. 2020 Jul;60(7):1422-1426. <https://doi.org/10.1111/head.13841>.
- Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020;77(6):683-690
- Gottlieb M, Long B. Dermatologic manifestations and complications of COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2020; 38(9):1715-1721.
- Goha A, Mezue K, Edwards P, Nunura F, Baugh D, Madu E. COVID-19 and the heart: An update for clinicians. *Clin Cardiol*. 2020 Nov;43(11):1216-1222. <https://doi.org/10.1002/clc.23406>.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020 Apr 16;181(2):271-280.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.
- Zaim S, Chong JH, Sankaranarayanan V, Harky A. COVID-19 and Multiorgan Response. *Curr Probl Cardiol*. 2020 Aug;45(8):100618. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2020.100618>.
- Kopel J, Perisetti A, Gajendran M, Boregowda U, Goyal H. Clinical insights into the gastrointestinal manifestations of COVID-19. *Digestive Dis Sci*. (2020) 65:1932–1939. <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06362-8>.
- Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. (2020) 75:1730–1741. <https://doi.org/10.1111/all.14238>.
- Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*. 2020 May; 158(6): 1831–1833.e3
- Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, Pan P, Wang W, Hu D, Liu X, Zhang Q, Wu J. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol*. 2020 Apr;92(4):424-432. <https://doi.org/10.1002/jmv.25685>.
- Sheahan T, Morrison TE, Funkhouser W, Uematsu S, Akira S, Baric RS, Heise MT. MyD88 is required for protection from lethal infection with a mouse-adapted SARS-CoV. *PLoS Pathog*. 2008 Dec;4(12):e1000240. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000240>.
- Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, Wang T, Zhang X, Chen H, Yu H, Zhang X, Zhang M, Wu S, Song J, Chen T, Han M, Li S, Luo X, Zhao J, Ning Q. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 2020 May 1;130(5):2620-2629. <https://doi.org/10.1172/JCI137244>. PMID: 32217835; PMCID: PMC7190990.
- Jose RJ, Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *Lancet Respir Med*. 2020 Jun;8(6):e46-e47. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30216-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30216-2).
- Agra L, Madruga D, De Almeida E, Galvao De Franca J, Marreiro J, et al. Neutrophils and COVID-19: The road so far. *International Immunopharmacology* 90 (2021) 107233.
- Ye W, Chen G, Li X, Lan X, Ji C, Hou M, et al. Dynamic changes of D-dimer and neutrophil-lymphocyte count ratio as prognostic biomarkers in Covid-19. *Respir. Res*. 2020, jul 3; 21 (1), 169.
- Y Liu Y, Du X, Chen J, Jin Y, Peng L, Wang H.H.X, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J. Infect*. 81 (2020) e6–e12.
- Yang A.P, Liu J, Tao W.Q, Li H.M. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients, *Int. Immunopharmacol*. 84 (2020).
- Ricci D, Etna M, Rizzo F, Sandini S, Severa M, Coccia E. Innate Immune Response to SARS-CoV-2 Infection: From Cells to Soluble Mediators. *Int. J. Mol. Sci*. 2021, 22, 7017.
- Jung CY, Park H, Kim DW, Choi YJ, Kim SW, Chang TI. Clinical Characteristics of Asymptomatic Patients with COVID-19: A Nationwide Cohort Study in South Korea. *Int J Infect Dis*. 2020 Oct;99:266-268. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.08.001>.
- Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061–1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
- Carvelli J, Demaria O, Vély F, Batista L, Benmansour NC, Fares J, et al. Association of COVID-19 inflammation with activation of the C5a-C5aR1 axis. *Nature*. 2020 Dec;588(7836):146-150. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2600-6>.

27. Woodruff TM, Shukla AK. The Complement C5a-C5aR1 GPCR Axis in COVID-19 Therapeutics. *Trends Immunol.* 2020 Nov;41(11):965-967. <https://doi.org/10.1016/j.it.2020.09.008>.
28. Brunetta E, Folci M, Bottazzi B, De Santis M, Gritti G, Protti A, Mapelli SN, Bonovas S, Piovani D, Leone R, et al. Macrophage expression and prognostic significance of the long pentraxin PTX3 in COVID-19. *Nat Immunol.* 2021 Jan;22(1):19-24. <https://doi.org/10.1038/s41590-020-00832-x>.
29. Liu H, Hu T, Zhang C, Chen X, Zhang S, Li M, et al. Mechanisms of COVID-19. Thrombosis in an inflammatory environment and new anticoagulant targets, *Am J Transl Res* 2021; 13(5):3925-3941.
30. Middleton EA, He X, Denorme F, Campbell RA, Ng D, Salvatore SP, et al. Neutrophil extracellular traps contribute to immunothrombosis in COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Blood* 2020 Sep 3;136(10):1169-1179. <https://doi.org/10.1182/blood.2020007008>.
31. Lai CC, Liu Y, Wang CY, Wang YH, Hsueh SC, Yen M-Y, et al. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020 Jun;53(3):404-412. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.02.012>.
32. Grifoni A, Weiskopf D, Ramírez S, Mateus J, Dan J, Moderbacher C, et al. Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. *Cell.* 2020 Jun 25;181(7):1489-1501.e15. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.015>.
33. García-Salido A. Revisión narrativa sobre la respuesta inmunitaria frente a coronavirus: descripción general, aplicabilidad para SARS-COV-2 e implicaciones terapéuticas. *An Pediatr (Engl Ed).* 2020 Jul;93(1):60.e1-60.e7. Spanish. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.04.016>.
34. Sette A, Crotty S. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell.* 2021 Feb 18;184(4):861-880. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.01.007>.
35. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, Xie C, Ma K, Shang K, Wang W, Tian DS. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020 Jul 28;71(15):762-768. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>.
36. Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, et al. Recognizing COVID-19- related myocarditis: the possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm.* 2020, Sep; 17(9):1463-1471.
37. Kantarcioglu B, Iqbal O, Walenga JM, Lewis B, Lewis J, Carter CA, Singh M, Lievano F, Tafur A, Ramacciotti E, Gerotziakas GT, Jeske W, Fareed J. An Update on the Pathogenesis of COVID-19 and the Reportedly Rare Thrombotic Events Following Vaccination. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2021 Jan-Dec;27:10760296211021498. <https://doi.org/10.1177/10760296211021498>.
38. Rodríguez L, Núñez V. Fisiopatología y Manifestaciones Clínicas SARS COVID (COVID-19). *Artículos Originales*, 2020,30:8-15.
39. Wang F, Nie J, Wang H, Zhao Q, Xiong Y, Deng L, et al. Characteristics of Peripheral Lymphocyte Subset Alteration in COVID-19 Pneumonia. *J Infect Dis* 2020 May 11; 221(11):1762-1769.
40. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese. *JAMA.* 2020; 323(13):1239-1242.
41. Huang A, Garcia-Carreras B, Hitchings M, Yang B, Katzelnick L, Rattigan S, et al. A systematic review of antibody mediated immunity to coronaviruses: kinetics, correlates of protection, and association with severity. *Nature Communications*, 2020, 11:4704. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18450-4>

# Salus

**Estrés celular y SARS-CoV-2.**

Cellular stress and SARS-CoV-2.

Mariangel Delgado<sup>1</sup>  Mariajose Rodríguez<sup>2</sup>  Zoila Moros<sup>3</sup>  Olga Carolina Aristimuño<sup>3</sup>  Christopher Franco<sup>3</sup>   
 Esmeralda Vizzi<sup>3</sup>  Ferdinando Liprandi<sup>3</sup>, Mariana Hidalgo<sup>4</sup>  Domingo J Garzaro<sup>2</sup>  Héctor R Rangel<sup>2</sup>  Carmen L  
 Loureiro<sup>2</sup>  Yoneira Sulbaran<sup>2</sup>  Rossana Celeste Jaspe<sup>2</sup>  Flor H Pujol<sup>2</sup>  José Luis Zambrano R<sup>1,3</sup> 

**RESUMEN**

**Introducción:** El agente etiológico responsable de COVID-19, SARS-CoV-2, es un virus ARN perteneciente a la familia Coronaviridae. Durante la replicación, los componentes virales interactúan con la maquinaria celular induciendo alteraciones en la fisiología celular, lo que contribuye a la patogénesis del virus. **Método:** Revisión bibliográfica en NCBI/Pubmed sobre estrés celular y SARS-CoV-2. **Hallazgos de interpretación:** Como respuesta a la infección, en la célula hospedadora se activan vías de señalización, cuyo principal objetivo es recuperar la homeostasis y de no lograrlo, inducir a la activación de la muerte celular. Entre las vías de señalización mejor caracterizadas, destacan las rutas de estrés celular como el estrés oxidativo, la UPR (Respuesta a proteínas no plegadas), y la autofagia, las cuales son evolutivamente bien conservadas y además están interconectadas entre sí. Hay fuerte evidencia teórica y experimental de diversas interacciones de algunos componentes de estas rutas con distintas proteínas virales de los coronavirus, y ya se han adelantado algunos estudios con SARS-CoV-2. En esta revisión, resaltamos algunas de las rutas celulares-virus que se han caracterizado hasta el momento.

**Reflexiones finales:** Aún queda mucho por entender de estas rutas y su relación con las infecciones virales; esto pudiera constituir un importante blanco para la investigación y desarrollo de terapias antivirales.

**Palabras Clave:** SARS-CoV-2, COVID-19, estrés celular, UPR, estrés oxidativo, autofagia

<sup>1</sup>Unidad de Microscopía electrónica y confocal del Centro de Microbiología y Biología Celular, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC), Caracas, Miranda, Venezuela.

<sup>2</sup>Laboratorio de Virología Molecular, Centro de Microbiología y Biología Celular, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas, Caracas, Miranda, Venezuela.

<sup>3</sup>Laboratorio de Biología de Virus del Centro de Microbiología y Biología Celular, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC), Caracas, Miranda, Venezuela.

<sup>4</sup>Laboratorio de Inmunoparasitología del Centro de Microbiología y Biología Celular, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC), Caracas, Miranda, Venezuela.

Autor de correspondencia: José Luis Zambrano R 

E-mail: jlzr@ivic.gob.ve      jlzr.ivic@gmail.com

Recibido: 09-11-2021

Aprobado: 03-12-2021

**ABSTRACT**

**Background:** SARS-CoV-2, the etiological agent responsible for COVID-19, is an RNA virus belonging to the Coronaviridae family. During the virus replication, viral components interact with the cellular machinery, inducing alterations in cell physiology, which contributes to viral pathogenesis. **Methods:** A bibliographical research about cellular stress and SARS-CoV-2 was performed at NCBI/Pubmed. **Results:** In response to the infection, signaling pathways are activated in the host cell, the goal of these pathways being to restore homeostasis. If homeostasis is not recovered, the signaling leads to cell death activation. Among the best-characterized signaling pathways, the cellular stress pathways such as oxidative stress, UPR, and autophagy stand out, which are evolutionarily conserved and are also interconnected with each other. There is strong theoretical and experimental evidence of various interactions of some components of these pathways with different viral proteins of coronavirus, and some studies with SARS-CoV-2 have already been performed. In this review, we highlight some of the cellular pathways-virus characterized to date. **Conclusions:** The cellular pathways and their relationship to viral infections remains unclear. The study of these relationships might constitute an important target for new research and the development of antiviral therapies.

**Keywords:** SARS-CoV-2, COVID-19, cellular stress, UPR, oxidative stress, autophagy.

**INTRODUCCIÓN**

Luego de la aparición de SARS (2002) y MERS (2012), a finales de 2019 se detectó en Wuhan la tercera enfermedad infecciosa por coronavirus (CoV) humano, altamente patogénico de este siglo, COVID-19. Está caracterizada por su alta tasa de infección, representando una fuerte amenaza para la salud global (1). SARS-CoV-2, el agente etiológico identificado, es un virus con envoltura con un genoma de ARN monocatenario de polaridad positiva, y está compuesto por cuatro proteínas estructurales y 16 proteínas no estructurales (NSP). Éstas últimas son elementos críticos para el establecimiento del complejo de replicación y transcripción (RTC) (2,3), y median el secuestro de la membrana del retículo endoplásmico (RE) promoviendo la inducción del estrés en el RE (4).

Generalmente durante el transcurso de una infección por CoV se sintetizan proteínas en grandes cantidades a nivel del RE y estos eventos se convierten en un estímulo lo suficientemente fuerte para perturbar la homeostasis del

RE. Se generan proteínas mal plegadas, ya sea por estar defectuosas, o porque se producen más rápido de lo que el sistema puede plegar y modificar correctamente (5-7). Las células activan mecanismos de adaptación y supervivencia que se conocen en conjunto como la vía de la respuesta de proteínas no plegadas (UPR, por sus siglas en inglés), la cual es una compleja cascada de transducción de señales que llevan a sobre-expresar chaperonas y otros factores involucrados en la degradación de proteínas, así como a disminuir considerablemente la síntesis de proteínas para detener su acumulación.

Se han descrito diversos mecanismos de control de la UPR empleados por los virus, enfocándose en suprimir los aspectos deletéreos y mantener aquellos aspectos que son favorables a su replicación (8). De no lograrse la restitución de la homeóstasis, se inician programas celulares que conducen a la muerte celular (9,10). La UPR y la autofagia están interconectadas y se ha descrito que la inducción de la UPR podría potencialmente facilitar o promover la autofagia (11,12). Estudios previos, han demostrado que los CoV también inducen autofagia y, por lo tanto, es probable que durante la infección por SARS-CoV-2 se lleven a cabo procesos de autofagia, ya sea, por interacción directa o a través de la inducción de UPR (13-15).

Durante las primeras etapas de interacción célula-SARS-CoV-2, el virus ingresa a las células hospedadoras por interacción del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), y la proteína S (espiga) viral es cebada por la serina proteasa 2 transmembrana (TMPRSS2) (3,4). En condiciones fisiológicas normales, ACE2 actúa convirtiendo a la angiotensina 2 en angiotensina 1, lo que conduce a la producción de ATP y la producción de ROS mediada por NADPH oxidasa 4 (NOX4) (15,16). Por ello, se ha propuesto una relación entre la infección con SARS-CoV-2 y el estrés oxidativo (17).

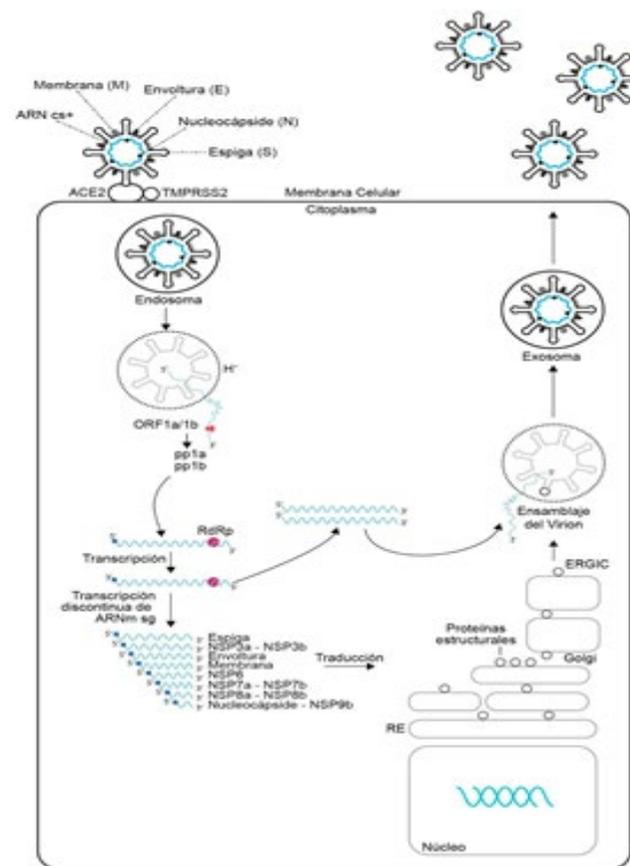
Si bien ya se conoce la estrategia básica de replicación viral de SARS-CoV-2, se desconoce aún gran parte de la interacción virus-hospedero. La presente revisión trata de exponer la evidencia existente hasta el momento de la interacción del virus y los diferentes mecanismos de estrés celular.

Hallazgos de interpretación. Biología del SARS-CoV-2 Los CoV pertenecen al orden Nidovirales, familia Coronaviridae, nombre asignado porque morfológicamente presentan espigas “en forma de corona” sobre la membrana externa de los viriones, que son visibles por microscopía electrónica. Presentan un genoma ARN de sentido positivo, monocatenario y con una envoltura grande. Se dividen en cuatro géneros: Alfa, Beta, Gamma y Deltacoronavirus, siendo hasta el momento virus de los géneros Alfa y Beta, los responsables de infecciones en humanos (3,18).

El SARS-CoV-2 pertenece al género Betacoronavirus. Posee un genoma de aproximadamente 30 kb, que codifica

14 marcos de lectura abiertos (ORFs). Como en todos los miembros del orden Nidovirales, se ha descrito que tiene una organización genómica altamente conservada, con una ARN polimerasa con alta capacidad correctora y expresa genes no estructurales por cambio de marco ribosómico (18,19).

Una vez que la proteína S interactúa con el receptor ACE2 (Figura 1), en colaboración con la serina proteasa de superficie celular TMPRSS2, ingresa a la célula por un mecanismo de endocitosis, liberándose el material genético por fusión de la vesícula con lisosomas o mediante fusión con un endosoma temprano (18,20).



**Figura 1.** Replicación del SARS.Cov-2. El SARS-CoV-2 se une a factores de unión celular y la interacción de la proteína de la espiga (S) con el receptor celular la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), junto con la serina proteasa de superficie celular TMPRSS2, que promueven la absorción por endocitosis. Después de la entrada de la partícula del SARS-CoV-2 por vía endosomal, la partícula pierde la cápside y la liberación del ARN genómico conlleva a la traducción inmediata de dos grandes marcos de lectura abiertos, ORF1a y ORF1b por la ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp). Las poliproteínas pp1a y pp1b resultantes se procesan co-traduccionalmente y post-traduccionalmente en las NSPs que forman el complejo de replicación y transcripción viral. La replicación del ARN genómico y la transcripción de ARNm subgenómicos (ARNm sg) se producen por transcripción discontinua, donde todos los ARNm poseen la secuencia líder en el extremo 5'. Las proteínas estructurales traducidas se trasladan a las membranas del retículo endoplásmico (RE) y transitan a través del compartimento intermedio del RE al Golgi (ERGIC), donde se liberan de la célula infectada por exocitosis. Zambrano R. J 2021.

El ARN genómico en el citoplasma de la célula huésped es traducido en su ORF1 para producir la polimerasa viral, la cual se va a encargar, por transcripción discontinua, de generar los ARN mensajeros subgenómicos (sgRNAm). Las proteínas estructurales S, E, M, traducidas a partir de los sgRNAm, se trasladan a las membranas del RE y transitan a través del compartimento intermedio del RE al Golgi (ERGIC), donde la interacción con el ARN genómico recién producido encapsulado en N da como resultado la gemación en la luz de los compartimentos vesiculares secretores. Finalmente, los viriones se secretan de la célula infectada por exocitosis (18, 21,22).

El genoma también es sometido a traducción inmediata de dos marcos de lecturas abiertos, ORF1a y ORF1b. Las poliproteínas pp1a y pp1ab resultantes se procesan co-traduccionalmente y postraduccionalmente en las proteínas no estructurales individuales NSP1-NSP11, que forman el complejo de replicación y transcripción viral. La interacción de las proteínas no estructurales con la maquinaria celular permite la biogénesis de orgánulos de replicación virales que consta de vesículas de doble membrana (DMV), membranas contorneadas (CM) y pequeñas esférulas abiertas de doble membrana (DMS) (21). En total, el genoma del SARS-CoV-2 codifica cuatro proteínas estructurales y dieciséis proteínas no estructurales, y se ha descrito que algunas de estas proteínas interactúan con las rutas de estrés celular, bien sean en la activación o modulación de las mismas.

**Estrés oxidativo y SARS-CoV-2.** El estrés oxidativo se ha definido como el resultado de un desequilibrio del sistema oxidativo intracelular, que consiste principalmente en radicales libres, especies reactivas de oxígeno (ROS), especies reactivas de nitrógeno (RNS), y sistemas antioxidantes que neutralizan estos radicales libres conduciendo al daño celular (23).

El sistema oxidante consiste de subproductos del metabolismo aeróbico en varios orgánulos celulares, incluidas las mitocondrias y el RE, y funcionan como moduladores de numerosos procesos fisiológicos normales. Cuando los mecanismos que contrarrestan este sistema fallan, se induce el estrés oxidativo y eso conlleva a trastornos fisiológicos celulares como disfunción metabólica y activación de la respuesta inflamatoria. El estrés oxidativo ha sido descrito en determinadas patologías crónicas como hipertensión, diabetes mellitus, cáncer, enfermedad coronaria, enfermedad crónica renal, entre otras (24-26). Se ha estudiado que algunas infecciones virales, especialmente las causadas por virus ARN, inducen la producción desregulada de ROS, lo que lleva al reclutamiento de células inflamatorias en el sitio de la infección, inducción de la muerte celular y la liberación de viriones, contribuyendo a la patogénesis viral (25,27,28).

El estrés oxidativo, al promover la inflamación, es un activador de la respuesta inmunitaria antiviral, y cuando ésta es desproporcionada, provoca una tormenta de citocinas e inflamación grave, perjudicial para tejidos y órganos

diana de la infección (25,29). En los casos sintomáticos de pacientes con COVID-19 se han encontrado efectos de la activación desproporcionada del sistema inmunitario, con inflamación y en los casos más graves, con tormentas de citocinas. Esto indicaría que el virus SARS-CoV-2, al igual que otros virus ARN tendría la capacidad de desencadenar estrés oxidativo.

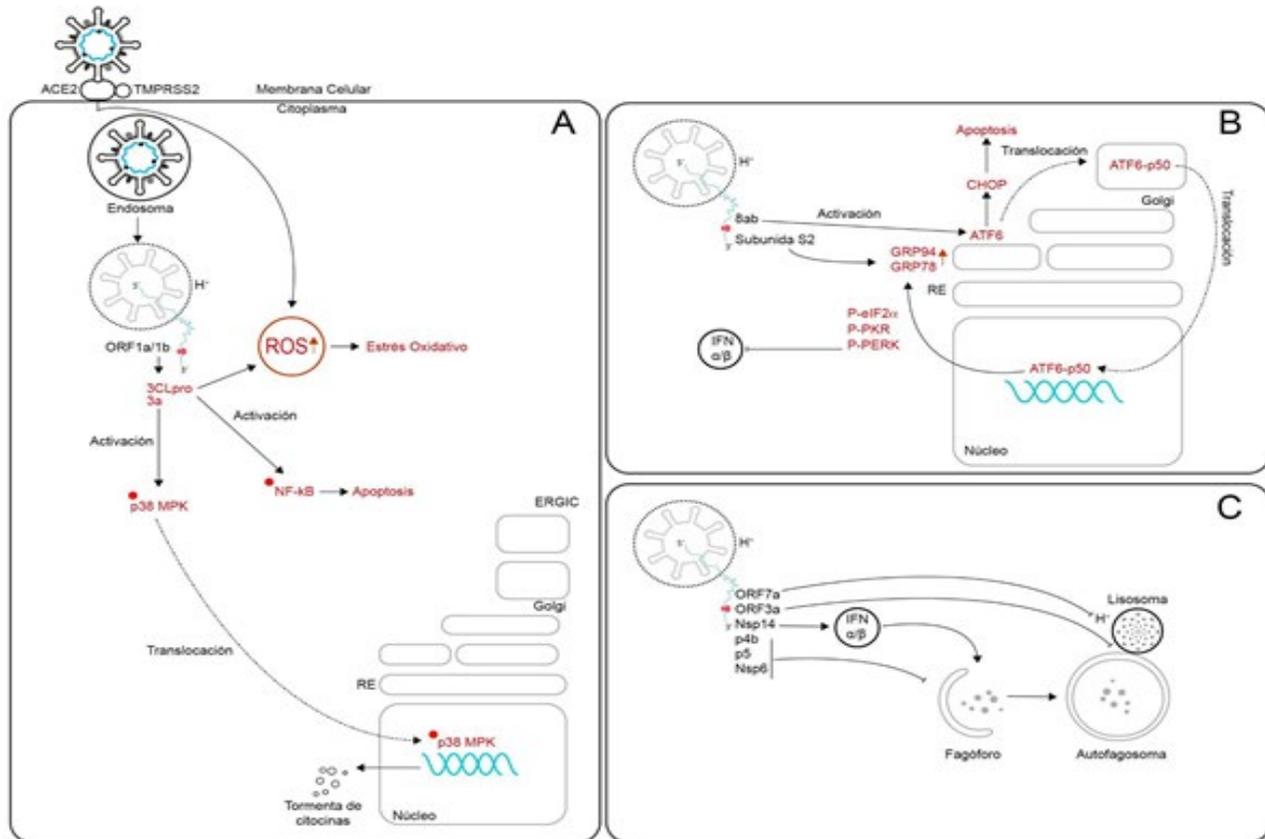
Del receptor ACE2 y su implicación en la producción de ROS se ha demostrado que la proteasa viral 3CLpro de SARS-CoV aumenta significativamente los niveles de ROS y la activación del gen NF- $\kappa$ B en ensayos in vitro (Figura 2A) (30-33).

Estudios bioinformáticos han establecido que hay dominios funcionales conservados en la proteína 3a de los virus SARS-CoV y SARS-CoV-2, y que estos dominios conservados pudieran ser los responsables de la activación de NF- $\kappa$ B durante el desarrollo de COVID-19, aunque estos estudios todavía requieren de confirmación experimental (34). Se conoce que el factor de transcripción NF- $\kappa$ B se produce como respuesta inicial al estrés oxidativo. Sin embargo, durante el estrés oxidativo sostenido disminuye la actividad de este factor de transcripción y se promueve la apoptosis (35). Por ello, se propone que la activación del factor por NF- $\kappa$ B, sea un mecanismo de defensa viral para evitar la apoptosis.

Las proteínas 3a y N de SARS-CoV también se han asociado con la activación de las vías de muerte de las células mediadas por mitocondrias, descubriéndose que la proteína 3a lo hace a través de la vía p38 MAPK (33, 36,37). Además, se han detectado formas activadas de todos los miembros de MAPK en células infectadas con SARS-CoV, y la activación de esta vía es necesaria para incrementar la producción de citocinas proinflamatorias, como IL-6, TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$ , presentes en la tormenta de citocinas producida por el SARS-CoV-2 (33,38).

**Estrés del retículo endoplasmático y SARS-CoV-2.** Hasta ahora se conoce que los CoV producen estrés en RE de tres maneras: 1. Formando vesículas de doble membrana (DMV); 2. Por la glicosilación de proteínas virales; y 3. Agotando los lípidos de la membrana del RE (39). A excepción de la proteína N, todas las proteínas estructurales del CoV son proteínas transmembrana sintetizadas en el RE. Proteínas chaperonas como la calnexina, y las proteínas de choque térmico (HSP), interactúan con los polipéptidos virales recién sintetizados en RE para garantizar el plegamiento adecuado de las proteínas (40,41).

Para ello se induce el reordenamiento masivo del orgánulo y se forman las DMV (21,42). Posteriormente, las proteínas virales aún inmaduras se transportan a ERGIC, donde las partículas virales estructurales se ensamblan para formar la estructura viral (18). Además hay que considerar la gemación de CoV, que después de múltiples repeticiones conduce a su liberación del RE al compartimento intermedio de Golgi (ERGIC) de la célula huésped. La gemación da como resultado el agotamiento de los lípidos de la membrana del RE, afecta la integridad del RE y, por lo tanto, aumenta el estrés del RE (42,43).



**Figura 2.** Estrés celular y SARS-CoV-2. **2A.** Estrés Oxidativo y SARS-CoV-2. El receptor ACE2 está involucrado en la activación de ROS. La proteasa viral 3CLpro aumenta significativamente niveles de ROS y la activación del gen NF- $\kappa$ B. Los dominios funcionales de la proteína pudieran ser los responsables de la activación de NF- $\kappa$ B y promueve la apoptosis. Las proteínas 3a y N se han asociado con la activación de las vías de muerte celular a través de la vía p38 MAPK y la activación de esta vía es necesaria para incrementar la producción de citocinas proinflamatorias, como IL-6, TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$  presentes en la tormenta de citocinas. **2B.** UPR y SARS-CoV-2. La sobre-expresión de la subunidad S2 incrementa los niveles de expresión del gen GRP94 y GRP78. Las células infectadas SARS-CoV presentan una significativa fosforilación de eIF2 $\alpha$ , PKR y PERK. PERK suprime la señalización del interferón tipo I. ATF6, La proteína accesoria de 8ab y la proteína ORF8 de SARS-CoV-2 inducen la proteólisis de ATF6. P50 se transloca al núcleo y promueve la síntesis de chaperonas del RE, como GRP78 y GRP94. ATF6 promueve a la apoptosis, por la activación de CHOP y la supresión de Mcl-1. **2C.** Autofagia y SARS-CoV-2. La autofagia se inicia mediante la formación del fagóforo que envuelve al material que será degradado y los secuestra dentro de un autofagosoma. El autofagosoma maduro se fusiona con un lisosoma. Las proteínas Nsp6, p4b y p5 pueden limitar la actividad de los autofagosomas. La Nsp14 favorece la degradación lisosomal del IFN tipo I, y ORF3a previene la fusión autofagosoma-lisosoma y ORF7a interfiere con la acidificación del autofagosoma que logra fusionarse al lisosoma. Zambrano R. J 2021.

Como respuesta a estas constantes demandas de producción viral, se activa una vía de señalización de compensación: la respuesta de la proteína desplegada (UPR). La UPR tiene la capacidad de promover la supervivencia celular al aumentar las membranas del RE y la capacidad de plegamiento, pero también tiene la capacidad de inducir la muerte celular si el estrés es persistente. Además, la UPR se asocia con varias actividades celulares importantes que incluyen apoptosis, angiogénesis, autofagia, rutas de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAP), inmunidad innata y respuesta proinflamatoria (43,44)

La UPR consta de tres ramas mediadas por tres sensores de señalización transmembrana del RE: PERK (proteína quinasa ER similar a PKR), IRE1 (inositol que requiere la enzima 1), y ATF6 (Factor de transcripción activador 6) (44). En condiciones normales, estas tres proteínas de señalización están unidas por la proteína 78 regulada por glucosa (GRP78/BiP), una proteína chaperona, que mantiene la UPR en un estado inactivo, pero al acumularse proteínas mal plegadas

en el RE, GRP78 se libera de los tres sensores activándolos (45). Luego, se une a las proteínas mal plegadas para regular su plegamiento y disminuye la traducción de proteínas, mientras que los tres sensores activados desencadenan una compleja cascada de transducción de señales (42-45).

Se ha encontrado que células infectadas con SARS-CoV, o que sobre-expresan la subunidad S2, presentan altos niveles de expresión de los genes GRP94 y GRP78, lo que sugiere que este virus tiene un efecto directo sobre la UPR (Figura 2B) (46,47). También se ha detectado una significativa fosforilación de eIF2 $\alpha$ , PKR y PERK en células infectadas con SARS-CoV quien, además, emplea una estrategia para contrarrestar los efectos antivirales de PKR y cuya inhibición no afecta la replicación viral (47,48). Aunque el mecanismo de la apoptosis inducida por UPR es bastante limitado, parece que el efecto de la rama PERK es generalmente protector y que esta rama regula la inmunidad innata suprimiendo la señalización del interferón tipo I (IFN  $\alpha/\beta$ ) (48,49).

Los resultados publicados sugieren que SARS-CoV, y posiblemente SARS-CoV-2, usen la rama PERK como un mecanismo para atenuar la inmunidad innata en la célula huésped, promoviendo la supervivencia celular. A pesar que la infección por el  $\beta$ -coronavirus MHV induce corte y empalme de XBP1, SARS-CoV no ha demostrado experimentalmente tener efecto sobre XBP1, por lo que se ha propuesto que las proteínas virales del SARS-CoV y posiblemente de SARS-CoV-2, sean antagonista de la activación IRE1-XBP1 (42,50).

El papel de la rama ATF6 en la infección por CoV no se ha investigado en profundidad. Sin embargo, se ha comprobado que las proteínas de espiga no son capaces de activar esta rama, aunque la proteína accesoria de 8ab de SARS-CoV y la proteína ORF8 de SARS-CoV-2 inducen la proteólisis de ATF6 (42, 51,52).

Una vez ocurrida la proteólisis, el dominio bZIP de ATF6-p50 se transloca al núcleo y fomenta la producción de chaperonas del RE, como GRP78 y, de esta forma mejora la capacidad de plegamiento de proteínas para reducir el estrés (42,43). Cuando este mecanismo falla, las señales mediadas por la rama ATF6 contribuyen a la apoptosis, muy probablemente por la activación de CHOP y la supresión de Mcl-1 (53,54).

Se ha demostrado que los agonistas de ACE2 contribuyen a la reducción del estrés del RE. Por ello se ha propuesto que la ocupación de ACE2 por la glicoproteína S puede intensificar el estrés del RE mediante la inhibición de la señalización de ACE2, y siendo ésta una de las causas de la fibrosis pulmonar observada en COVID-19 (44, 55,56).

**Autofagia y SARS-CoV-2.** La autofagia es un mecanismo de control durante la infección viral que favorece la degradación mediada por lisosomas de ácidos nucleicos, lípidos, proteínas y orgánulos defectuosos, así como componentes de microorganismos invasores. Sin embargo, también se ha descrito que algunas infecciones virales pueden verse beneficiadas por este mecanismo que podría facilitar el ensamblaje de proteínas replicasas, promoviendo la replicación viral (13,57). La inducción de autofagia en células hospedadoras durante una infección viral puede darse como una respuesta al estrés del RE durante la replicación, ya que se ha descrito que la UPR y la autofagia están interconectadas de forma que la autofagia es un mecanismo de respuesta celular que se genera luego de la activación de la UPR, funcionando como un mecanismo de control (57).

La autofagia se inicia mediante la formación del fagóforo, una estructura de doble membrana que envuelve al material que será degradado y lo secuestra dentro de un autofagosoma. El autofagosoma maduro se fusiona con un lisosoma para generar un autolisosoma donde finalmente el material se degradará. Se ha sugerido un efecto inhibitorio de SARS-CoV y MERS-CoV sobre el proceso de autofagia, aunque se desconoce si este efecto es necesario para la replicación viral. Las proteínas Nsp6, p4b y p5 han demostrado tener poder de limitación de los autofagosomas, siendo

la proteína Nsp6 común para otros betacoronavirus (13, 21,57). Además, se ha encontrado que la Nsp14 favorece la degradación lisosomal de IFN tipo I, ORF3a previene la fusión autofagosoma-lisosoma, y ORF7a interfiere con la acidificación del autofagosoma que logra fusionarse a lisosoma (Figura 2C) (57).

La Nsp6 es una proteína transmembrana implicada en la formación de DMV durante la infección por SARS-CoV. La sobre-expresión de Nsp6 de IBV (gammacoronavirus), MHV o SARS-CoV (betacoronavirus) activa la formación de autofagosomas del RE, pero estos autofagosomas tienen diámetros pequeños, indicando que esta proteína restringe la expansión de los mismos (13).

**Reflexiones finales.** Hasta finales de octubre 2021 se han reportado 244 millones de personas infectadas y 4,55 millones de casos de muertes en todo el mundo por la pandemia por COVID-19. Se han desarrollado vacunas que previenen las formas graves de la enfermedad pero se siguen produciendo casos de infección, y se generan nuevas variantes resistentes a la respuesta inmunitaria. Por ello, habrá que entender la fisiopatología de la enfermedad y los mecanismos de interacción entre el virus y las células huésped. Las rutas de estrés celular han sido bien caracterizadas y constituyen una gran herramienta para comprender la patogenia y biología del SARS-CoV-2 e identificar blancos terapéuticos.

Aunque se han demostrado algunas interacciones de proteínas virales de CoV con componentes de las rutas de estrés, se debe continuar la investigación experimental, para comprender las diferencias y similitudes entre los componentes proteicos que ya han sido identificados en esta familia viral, sus diversas acciones en las células huésped y cuáles son los mecanismos de respuesta celular más eficientes tanto para la progresión de la infección, como para su contención.

**Financiamiento.** Este trabajo fue financiado por el Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC), proyecto #1107: Mecanismos de patogénesis viral, y por el Ministerio del Poder Popular de Ciencia y Tecnología, proyecto: Desarrollo de capacidades para el estudio y control del coronavirus causante de la COVID-19.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382:727-733.
2. Chan JF, Kok KH, Zhu Z, Chu H, To KK, Yuan S, Yuen KY. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect.* 2020; 28:9(1):221-236.
3. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol* 2020; 92(4): 418-423.
4. Perlman S, Netland J. Coronaviruses post-SARS: Update on replication and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol* 2009; 7(6):439-450.

5. Gaut JR, Hendershot LM. The modification and assembly of proteins in the endoplasmic reticulum. *Curr Opin Cell Biol*. 1993; 5(4):589-595.
6. Hetz C, Martinon F, Rodriguez D, Glimcher LH. The unfolded protein response: integrating stress signals through the stress sensor IRE1 $\alpha$ . *Physiol Rev*. 2011;91(4):1219-1243.
7. Minakshi R, Padhan K, Rani M, Khan N, Ahmad F, Jameel S. The SARS Coronavirus 3a protein causes endoplasmic reticulum stress and induces ligand-independent downregulation of the type 1 interferon receptor. *PLoS One*. 2009; 17; 4(12):e8342. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008342>.
8. Chan SW. The unfolded protein response in virus infections. *Front Microbiol* 2014; 30; 5:518.
9. Malhotra JD, Kaufman RJ. Endoplasmic reticulum stress and oxidative stress: A vicious cycle or a double-edged sword? *Antioxid Redox Signal* 2007; 9(12):2277-2293.
10. Walter P, Ron D. The unfolded protein response: From stress pathway to homeostatic regulation. *Science* 2011; 334(6059):1081-1086.
11. Ghavami S, Sharma P, Yeganeh B, Ojo OO, Jha A, Mutawe MM, et al. Airway mesenchymal cell death by mevalonate cascade inhibition: integration of autophagy, unfolded protein response and apoptosis focusing on Bcl2 family proteins. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1843(7):1259-1271.
12. Ghavami S, Yeganeh B, Zeki AA, Shojaei S, Kenyon NJ, Ott S, et al. Autophagy and the unfolded protein response promote profibrotic effects of TGF- $\beta$ 1 in human lung fibroblasts. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2018 1; 314(3):L493-L504. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00372.2017>.
13. Cottam EM, Maier HJ, Manifava M, Vaux LC, Chandra-Schoenfelder P, Gerner W, et al. Coronavirus nsp6 proteins generate autophagosomes from the endoplasmic reticulum via an omegasome intermediate. *Autophagy* 2011; 7(11): 1335-1347.
14. Zhao Z, Lu K, Mao B, Liu S, Trilling M, Huang A, et al. The interplay between emerging human coronavirus infections and autophagy. *Emerg Microbes Infect* 2021; 10(1):196-205
15. Zhong J, Guo D, Chen CB, Wang W, Schuster M, Loibner H, Penninger JM, Scholey JW, Kassiri Z, Oudit GY. Prevention of angiotensin II-mediated renal oxidative stress, inflammation, and fibrosis by angiotensin-converting enzyme 2. *Hypertension*. 2011;57(2):314-322.
16. Kim SM, Kim YG, Jeong KH, Lee SH, Lee TW, Ihm CG, Moon JY. Angiotensin II-induced mitochondrial Nox4 is a major endogenous source of oxidative stress in kidney tubular cells. *PLoS One*. 2012; 7(7):e39739. doi: 10.1371/journal.pone.0039739.
17. Suhail S, Zajac J, Fossum C, Lowater H, McCracken C, Severson N, et al. Role of oxidative stress on SARS-CoV (SARS) and SARS-CoV-2 (COVID-19) infection: a review. *Protein J* 2020; 39(6): 644-656.
18. V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2 *Nat Rev Microbiol* 2021;19, 155-170
19. Wang MY, Zhao R, Gao LJ, Gao XF, Wang DP, Cao JM. SARS-CoV-2: structure, biology, and structure-based therapeutics development. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020; 10:587269. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.587269>.
20. Glebov OO. Understanding SARS-CoV-2 endocytosis for COVID-19 drug repurposing. *FEBS J* 2020; 287(17): 3664-3671.
21. Santerre, M., Arjona, S.P., Allen, C.N. et al. Why do SARS-CoV-2 NSPs rush to the ER?. *J Neurol* 2021;268: 2013-2022.
22. Fung TS, Liu DX. Human Coronavirus: host-pathogen interaction. *Annu Rev Microbiol* 2019; 73:529-557.
23. Sies H. Oxidative stress: from basic research to clinical application. *Am J Med*. 1991; 91(3C): 31S-38S.
24. Liguori I, Russo G, Curcio F, Bulli G, Aran L, Della-Morte D, et al. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clin Interv Aging*. 2018; 13:757-772.
25. Zhang Z, Rong L, Li YP. Flaviviridae Viruses and oxidative stress: implications for viral pathogenesis. *Oxid Med Cell Longev*. 2019; 2019:1409582. <https://doi.org/10.1155/2019/1409582>.
26. Roy J, Galano JM, Durand T, Le Guennec JY, Lee JC. Physiological role of reactive oxygen species as promoters of natural defenses. *FASEB J* 2017; 31(9):3729-3745.
27. Reshi ML, Su YC, Hong JR. RNA Viruses: ROS-mediated cell death. *Int J Cell Biol*. 2014; 2014:467452. <https://doi.org/10.1155/2014/467452>.
28. Checonni P, De Angelis M, Marcocci ME, Fraternali A, Magnani M, Palamara AT, Nencioni L. Redox-Modulating agents in the treatment of viral infections. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(11):4084. <https://doi.org/10.3390/ijms21114084>.
29. Beck MA, Handy J, Levander OA. The role of oxidative stress in viral infections. *Ann N Y Acad Sci*. 2000; 917:906-912.
30. Lin CW, Lin KH, Hsieh TH, Shiu SY, Li JY. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 3C-like protease-induced apoptosis. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2006; 46(3): 375-380.
31. Kanzawa N, Nishigaki K, Hayashi T, Ishii Y, Furukawa S, Niuro A, et al. Augmentation of chemokine production by severe acute respiratory syndrome coronavirus 3a/X1 and 7a/X4 proteins through NF-kappaB activation. *FEBS Lett*. 2006; 580(30): 6807-6812.
32. Chan CM, Tsoi H, Chan WM, Zhai S, Wong CO, Yao X, Chan WY, Tsui SK, Chan HY. The ion channel activity of the SARS-coronavirus 3a protein is linked to its pro-apoptotic function. *Int J Biochem Cell Biol*. 2009; 41(11): 2232-2239.
33. Delgado-Roche L, Mesta F. Oxidative stress as key player in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV) infection. *Arch Med Res* 2020; 51(5):384-387.
34. Issa E, Merhi G, Panossian B, Salloum T, Tokajian S. SARS-CoV-2 and ORF3a: nonsynonymous mutations, functional domains, and viral pathogenesis. *mSystems*. 2020; 5(3):e00266-20. <https://doi.org/10.1128/mSystems.00266-20>.
35. Lingappan K. NF-kB in oxidative stress. *Curr Opin Toxicol* 2018; 7:81-86.
36. Zhang L, Wei L, Jiang D, Wang J, Cong X, Fei R. SARS-CoV nucleocapsid protein induced apoptosis of COS-1 mediated by the mitochondrial pathway. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol*. 2007; 35(2): 237-253.
37. Padhan K, Minakshi R, Towheed MAB, Jameel S. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 3a protein activates the mitochondrial death pathway through p38 MAP kinase activation. *J Gen Virol*. 2008; 89(Pt 8):1960-1969.
38. Battagello DS, Dragunas G, Klein MO, Ayub ALP, Velloso FJ, Correa RG. Unpuzzling COVID-19: tissue-related signaling pathways associated with SARS-CoV-2 infection and transmission. *Clin Sci (Lond)*. 2020; 134(16): 2137-2160.
39. Bartoszewski R, Dabrowski M, Jakiela B, Matalon S, Harrod KS, Sanak M, et al. SARS-CoV-2 may regulate cellular responses through depletion of specific host miRNAs. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2020; 319(3): L444-L455.

40. Paladino L, Vitale AM, Caruso Bavisotto C, Conway de Macario E, Cappello F, Macario AJL, Gammazza AM. The role of molecular chaperones in virus infection and implications for understanding and treating COVID-19. *J Clin Med.* 2020; 9(11): 3518. <https://doi.org/10.3390/jcm9113518>.
41. Fukushi M, Yoshinaka Y, Matsuoka Y, Hatakeyama S, Ishizaka Y, Kirikae T, Sasazuki T, Miyoshi-Akiyama T. Monitoring of S protein maturation in the endoplasmic reticulum by calnexin is important for the infectivity of severe acute respiratory syndrome coronavirus. *J Virol.* 2012; 86(21):11745-11753
42. Fung TS, Liu DX. Coronavirus infection, ER stress, apoptosis and innate immunity. *Front Microbiol.* 2014; 5:296. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2014.00296>.
43. Khomari F, Nabi-Afjadi M, Yarahmadi S, Eskandari H, Bahreini E. Effects of cell proteostasis network on the survival of SARS-CoV-2. *Biol Proced Online* 2021; 23(1):8 <https://doi.org/10.1186/s12575-021-00145-9>.
44. Ibrahim IM, Abdelmalek DH, Elfiky AA. GRP78: A cell's response to stress. *Life Sci.* 2019; 226:156-163.
45. Yeung YS, Yip CW, Hon CC, Chow KY, Ma IC, Zeng F, Leung FC. Transcriptional profiling of Vero E6 cells over-expressing SARS-CoV S2 subunit: insights on viral regulation of apoptosis and proliferation. *Virology.* 2008; 71(1): 32-43.
46. Fung TS, Huang M, Liu DX. Coronavirus-induced ER stress response and its involvement in regulation of coronavirus-host interactions. *Virus Res* 2014; 194:110-123. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2014.09.016>.
47. Kräling V, Stein DA, Spiegel M, Weber F, Mühlberger E. Severe acute respiratory syndrome coronavirus triggers apoptosis via protein kinase R but is resistant to its antiviral activity. *J Virol* 2009; 83(5):2298-2309.
48. DeDiego ML, Nieto-Torres JL, Jiménez-Guardeño JM, Regla-Nava JA, Alvarez E, Oliveros JC, Zhao J, Fett C, Perlman S, Enjuanes L. Severe acute respiratory syndrome coronavirus envelope protein regulates cell stress response and apoptosis. *PLoS Pathog.* 2011;7(10):e1002315. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002315>.
49. Sung SC, Chao CY, Jeng KS, Yang JY, Lai MM. The 8ab protein of SARS-CoV is a luminal ER membrane-associated protein and induces the activation of ATF6. *Virology* 2009; 387(2):402-413.
50. Rashid F, Dzakah EE, Wang H, Tang S. The ORF8 protein of SARS-CoV-2 induced endoplasmic reticulum stress and mediated immune evasion by antagonizing production of interferon beta. *Virus Res.* 2021; 296:198350. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2021.198350>.
51. Gotoh T, Oyadomari S, Mori K, Mori M. Nitric oxide-induced apoptosis in RAW 264.7 macrophages is mediated by endoplasmic reticulum stress pathway involving ATF6 and CHOP. *J Biol Chem* 2002; 277(14):12343-12350.
52. Morishima N, Nakanishi K, Nakano A. Activating transcription factor-6 (ATF6) mediates apoptosis with reduction of myeloid cell leukemia sequence 1 (Mcl-1) protein via induction of WW domain binding protein 1. *J Biol Chem.* 2011; 286(40): 35227-35235.
53. Uhal BD, Li X, Piasecki CC, Molina-Molina M. Angiotensin signalling in pulmonary fibrosis. *International J Biochem Cell Biol* 2012;44(3):465-468
54. Cao X, Lu XM, Tuo X, Liu JY, Zhang YC, Song LN, Cheng ZQ, Yang JK, Xin Z. Angiotensin-converting enzyme 2 regulates endoplasmic reticulum stress and mitochondrial function to preserve skeletal muscle lipid metabolism. *Lipids Health Dis* 2019; 18(1):207. <https://doi.org/10.1186/s12944-019-1145-x>.
55. Aman Y, Schmauck-Medina T, Hansen M, Morimoto RI, Simon AK, Bjedov I, et al. Autophagy in healthy aging and disease. *Nat Aging* 2021;1(8): 634–650.
56. Shojaei S, Suresh M, Klionsky DJ, Labouta HI, Ghavami S. Autophagy and SARS-CoV-2 infection: a possible smart targeting of the autophagy pathway. *Virulence* 2020;11(1):805-810.
57. Hayn M, Hirschenberger M, Koepke L, Nchioua R, Straub JH, Klute S et al. Systematic functional analysis of SARS-CoV-2 proteins uncovers viral innate immune antagonists and remaining vulnerabilities. *Cell Rep* 2021; 35(7):109126. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109126>.

# Salus

## Factores genéticos del hospedero involucrados en la susceptibilidad y gravedad de la COVID-19.

Host genetic factors involved in the susceptibility and severity of COVID-19.

Esmeralda Vizzi<sup>1</sup>  Viviana Ramírez<sup>1</sup>  Rita E. Rosales<sup>1</sup>  José Luis Zambrano<sup>1</sup>  Mercedes Fernández-Mestre<sup>2</sup> 

### RESUMEN

**Introducción:** La infección por SARS-CoV-2 determina desde formas asintomáticas hasta manifestaciones muy graves de COVID-19 que pueden comprometer la vida. El impacto de la pandemia por COVID-19 plantea la necesidad de identificar los factores de riesgo que condicionan la variabilidad interindividual en la susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2, la fisiopatología y la progresión de la enfermedad. Varios autores sugieren que el componente genético juega un papel clave en la compleja interacción existente virus-hospedero, donde las diferencias poblacionales dirigen tal heterogeneidad. **Métodos:** Se realizó una revisión bibliográfica de la literatura científica, publicada hasta los momentos, relacionada con los marcadores biológicos que participan en la evolución de la infección por SARS-CoV-2 y los polimorfismos de moléculas potencialmente involucradas en la compleja interacción virus-hospedero. **Hallazgos de interpretación:** Numerosas evidencias señalan que variantes alélicas de genes que codifican para moléculas que actúan en las etapas tempranas de interacción del virus con la célula o en eventos que determinan la respuesta inmunitaria del hospedero, podrían favorecer la infección por SARS-CoV-2 o la gravedad de la enfermedad. El grupo sanguíneo ABO pareciera jugar un papel en la inmunopatogénesis, mostrando los individuos de grupo O un menor riesgo a infectarse con SARS-CoV-2, aunque otros componentes del hospedero, genéticos, fisiológicos y metabólicos, como la expresión diferencial de receptores tipo toll, antígenos HLA, citocinas proinflamatorias, quimiocinas u otros efectores de la respuesta inmunitaria innata y

adquirida, estarían también participando. **Reflexiones finales:** El éxito y progresión de la infección viral hacia el desarrollo de una manifestación clínica y su gravedad dependen, en gran medida, de la interacción entre factores virales y la respuesta del hospedero, que a su vez está condicionada por factores genéticos, epigenéticos y comorbilidades preexistentes. La contribución del componente genético plantea la potencial aplicación de estrategias preventivas dirigidas, la identificación de blancos terapéuticos y el desarrollo de nuevos fármacos.

**Palabras clave:** SARS-CoV-2, COVID-19, susceptibilidad genética, gravedad

### ABSTRACT

**Background:** SARS-CoV-2 infection ranges from asymptomatic forms to very serious manifestations of COVID-19 that can compromise life. The impact of the COVID-19 pandemic raises the need to identify the risk factors that determine interindividual variability in susceptibility to SARS-CoV-2 infection, pathophysiology and disease progression. Several authors suggest that the genetic component plays a key role in the complex virus-host interaction, where population differences are responsible for such heterogeneity. **Methods:** A scoping review of the literature published to date was carried out in order to learn about the biological markers that seem to affect the evolution of the SARS-CoV-2 infection and the genetic polymorphisms of molecules potentially involved in the complex virus-host interaction. **Results:** Numerous evidences indicate that allelic variants of genes encoding molecules working in the early stages of virus-cell interaction or during events that define the immune response of the host, could favor the infection and/or the disease severity by SARS-CoV-2. The ABO blood group seems to play a role in immunopathogenesis, with group O individuals showing a lower risk of being infected with SARS-CoV-2, although other genetic, physiological and metabolic components of the host, such as the differential expression of toll-like receptors, HLA antigens, proinflammatory cytokines, chemokines or other effectors of the innate and acquired immune response would also be participating. **Conclusions:** The success and progression of the viral infection towards the development of clinical manifestations and the severity grade depend largely on the interaction between viral factors and the host's response, as well as seem to be conditioned by epigenetic factors and pre-existing comorbidities. The contribution of the genetic component raises the potential application of targeted preventive strategies, the identification of therapeutic targets and the development of new drugs.

**Keywords:** SARS-CoV-2, COVID-19, genetic susceptibility, disease severity

<sup>1</sup>Laboratorio de Biología de Virus, Centro de Microbiología y Biología Celular, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC). Carretera Panamericana Km 11, Caracas 1020-A, Edo. Miranda, Venezuela.

<sup>2</sup>Laboratorio de Fisiopatología, Sección Inmunogenética. Centro de Medicina Experimental Miguel Layrisse, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC). Caracas 1020-A, Edo. Miranda, Venezuela.

**Autor de correspondencia:** Esmeralda Vizzi 

**E-mail:** esmeralda.vizzi@gmail.com, evizzi@ivic.gob.ve

Recibido: 09-11-2021

Aprobado: 01-12-2021

## INTRODUCCIÓN

A más de un año y medio desde el inicio de la pandemia, la COVID-19 sigue generando gran preocupación por el alto número de vidas que ha cobrado. Si bien en la mayoría de los casos cursa de forma asintomática o con síntomas, de leves a moderados, generalmente del tracto respiratorio superior, aproximadamente un 15% evoluciona hacia cuadros de neumonía con dificultad respiratoria aguda, y un 5% eventualmente desarrolla una insuficiencia respiratoria aguda grave, con choque séptico, falla multiorgánica y muerte.

La edad avanzada y las condiciones preexistentes, por ejemplo, cardiovasculares, pulmonares y enfermedades renales, han sido relacionadas con una mayor gravedad de la COVID-19 (1), y si bien las tasas de infección son similares para hombres y mujeres, se ha descrito una tasa promedio de letalidad de 1,7 veces mayor en los hombres (2). Los factores de riesgo asociados con la edad, género y existencia de patologías previas aún no explican del todo el amplio espectro de manifestaciones clínicas, así como sorprende la tasa de hospitalización de individuos más jóvenes y aparentemente sanos, a veces con cuadros clínicos particularmente graves, por lo que se sospecha que otros factores, principalmente genéticos, puedan condicionar la susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2, la gravedad de la COVID-19 o la emergencia de ciertas variantes virales.

Diversos estudios han intentado evaluar la relación entre la progresión de la infección por SARS-CoV-2 a enfermedad y las condiciones del hospedero. Los primeros resultados apuntan a que el componente genético juega un papel clave en la compleja interacción existente entre los factores de patogenicidad viral y la respuesta inmunitaria del hospedero, determinando el riesgo de infectarse o la gravedad de los síntomas.

El objetivo principal del presente trabajo es proporcionar información relacionada con los factores genéticos involucrados en la susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2 y la evolución o progresión a COVID-19, y la potencial aplicación de este conocimiento.

## METODOLOGÍA

Se realizó una revisión bibliográfica de la literatura científica publicada hasta el 28 de octubre 2021. La búsqueda bibliográfica se realizó en la base de datos de Medline a través de Pubmed (en inglés) usando las palabras claves “SARS-CoV-2” and “susceptibility”, “COVID-19” and “host genetics”, “genetic predisposition” and “COVID-19”, o “COVID-19” and “ABO group”. Para la selección de los artículos relacionados con la enfermedad se establecieron como criterios de inclusión estudios originales que incluyeran población con acertada infección por COVID-19, visibilizando aquellos con evidencia consistente.

## HALLAZGOS DE INTERPRETACIÓN

**Genética y susceptibilidad.** Evidencias generadas durante brotes de gastroenteritis y en individuos voluntarios han indicado que las personas con grupo sanguíneo tipo O desarrollan gastroenteritis causadas por norovirus (NoV) con un riesgo 11 veces mayor que las de grupo sanguíneo

B (3) y un riesgo doble de infectarse con *Helicobacter pylori*, en comparación con otros grupos sanguíneos ABO (4). Otras infecciones, como las del virus de la hepatitis B, retrovirus, virus Chikungunya, tuberculosis, malaria, cólera y *Escherichia coli*, parecen estar determinadas por el grupo ABO de los sujetos infectados (5–7).

Los individuos de grupo O tienden a mostrar un riesgo inferior de enfermedad tromboembólica arterial y venosa, al poseer concentraciones hemáticas más bajas del factor de von Willebrand, involucrado en la cascada de coagulación. Mutaciones en el gen codificante del receptor de quimiocinas CCR5, se han asociado con resistencia a la infección por el virus de la inmunodeficiencia adquirida (VIH -1) (8). Algunos alelos del antígeno leucocitario humano (HLA) tienen efectos moduladores sobre la carga viral, especialmente para el virus de Epstein Barr, el VIH y la hepatitis C (9,10), mientras que las deficiencias de interferones antivirales (IFN) causan enfermedades virales graves (11).

La predisposición genética de un individuo a padecer una determinada enfermedad ha sido planteada y descrita en afecciones de origen infeccioso como no infeccioso (3,5,6). Como resultado de la diversidad étnica, existen diferencias poblacionales en la frecuencia alélica de marcadores genéticos que justificarían la heterogeneidad en la susceptibilidad y gravedad de ciertas afecciones.

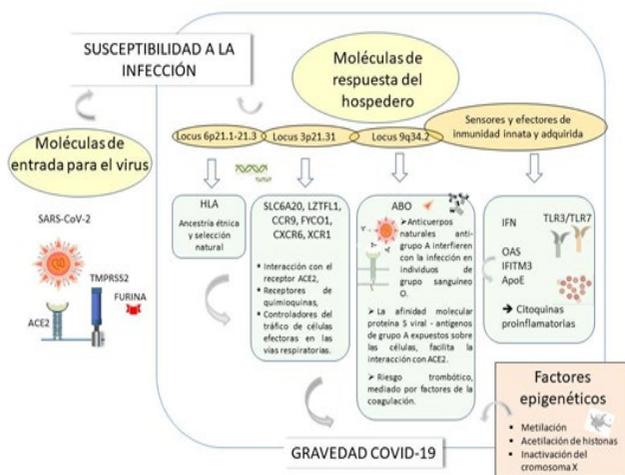
Diversos estudios han evaluado la asociación entre biomarcadores del hospedero y la infección por coronavirus. En China, durante la epidemia por SARS-CoV-1, que causó el síndrome respiratorio agudo severo en el 2003 (12) y a principios de la pandemia por SARS-CoV-2 en el 2020, se observó que los sujetos de grupo sanguíneo O parecían mostrar un menor riesgo a infectarse que los individuos de otros grupos ABO (13,14).

Estudios observacionales y de asociación de genoma completo (GWAS, por sus siglas en inglés), coordinados por el *COVID host genetics consortium* (<https://www.covid19hg.org/>), y estudios de asociación de todo el transcriptoma (TWAS, por sus siglas en inglés) han confirmado la asociación entre diversos genes codificantes para proteínas involucradas en la interacción virus-hospedero y la infección por SARS-CoV-2 (15–17).

Uno de estos estudios identificó dos regiones significativamente asociadas con la forma grave de la infección, si bien el mecanismo exacto aún se desconoce (16). La primera, una región de aproximadamente 50 kilobases ubicada en el cromosoma 3, contiene seis genes (SLC6A20, LZTFL1, CCR9, FYCO1, CXCR6, XCR1) relacionados con proteínas que interactúan con el receptor para SARS-CoV-2 (ACE2, o enzima convertidora de angiotensina-2) y receptores de quimiocinas, controladores del tráfico de células efectoras en las vías respiratorias (16). La región mencionada, ubicada en locus 3p21.31, presente en aproximadamente 50% de los sujetos del sur de Asia y en el 16% de los europeos, probablemente herencia de los neandertales (18), es tal vez reflejo de adaptaciones de estas poblaciones fuera de África a enfermedades infecciosas durante el proceso evolutivo. La segunda región, ubicada en la banda 9q34.2 del cromosoma 9, incluye el locus ABO y está significativamente asociada con una mayor gravedad

en individuos infectados con SARS-CoV-2, específicamente en individuos con grupo sanguíneo A (OR 1.45, IC 95%, 1.20 -1.75) con respecto a los individuos con otros grupos ABO (16), ratificando una potencial participación del sistema ABO en la susceptibilidad genética a la COVID-19.

**Determinantes de la interacción patógeno-hospedero.** El éxito y progresión de una infección viral hacia enfermedad clínica y su gravedad dependen de la interacción entre los factores de patogenicidad viral y la respuesta inmunitaria del hospedero, a su vez bajo la influencia de factores epigenéticos (Figura 1).



**Figura 1.** Representación esquemática de los factores que condicionan la compleja interacción virus-hospedero en la infección por SARS-CoV-2. Polimorfismos en los genes que codifican para las moléculas del hospedero que median la entrada del virus (receptor ACE2, TMPRSS2 y furina) y la respuesta inmunitaria innata y adquirida (sensores y efectores), definen el éxito y la progresión de la infección por SARS-CoV-2. Se plantea que anticuerpos naturales anti-grupo A presentes en individuos de grupo sanguíneo O, podrían interferir con la infección, bloqueando el antígeno A expresado en la membrana de origen celular de la envoltura viral, o los glicanos expuestos por la proteína S del virus. En sujetos de grupo A, la afinidad molecular de la proteína S hacia antígenos A de las células blanco de las mucosas favorecería la interacción con el receptor ACE2, determinando mayor susceptibilidad. La cascada de señalización celular generada por la interacción de los antígenos virales con los sensores (TLR3/7) determina inducción de IFN y producción de citocinas proinflamatorias. Además, mecanismos epigenéticos pueden modificar la señalización de IFN, la expresión de ACE2 y la expresión de genes relacionados con la inmunidad (a través de la inactivación del cromosoma X). SARS-CoV-2; Coronavirus-2 síndrome respiratorio agudo severo; ACE2, enzima convertidora de angiotensina-2; TMPRSS2, serina proteasa transmembrana 2; HLA, Antígenos Leucocitarios Humanos; IFN, interferon; TLRs: Toll like receptors; ABO: Antígenos de grupo sanguíneo; OAS: oligoadenilato sintetasa, CCR9, CXCR6, XCR1: receptores de quimiocinas; IFITM3: proteína transmembrana inducida por interferón 3; ApoE: apolipoproteína E. Vizzi E. 2021

Tanto las moléculas del hospedero que median la unión del virus SARS-CoV-2 con el receptor celular y la entrada al inicio de la infección, como la capacidad de respuesta innata y/o adquirida del sistema inmunológico, juegan un papel clave en la fisiopatología de la progresión. Por otra parte, virus con diferentes mecanismos de evasión de la respuesta

inmunitaria, pudieran ser potencialmente más infecciosos y condicionar la evolución del cuadro clínico (19).

**1. Moléculas mediadoras de la unión y entrada del virus a la célula.** Herramientas bioinformáticas han permitido inferir que las variantes genéticas de moléculas del hospedero que pueden alterar la interacción con el virus son poco frecuentes.

**1.1. ACE2 y proteasas celulares:** La infección por SARS-CoV-2 depende de dos momentos claves, regulados por moléculas, una de las cuales es la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), receptor humano requerido para la invasión celular, y la otra, la serina proteasa transmembrana 2 (TMPRSS2) del hospedero, para el cebado de la proteína S del virus (Figura 1). Las variaciones genéticas en éstas pueden potencialmente modular la predisposición genética de un individuo a la infección por el virus (20).

Los análisis genéticos del locus ACE2 en diversas poblaciones indican que se trata de una molécula altamente conservada con pocas variantes no sinónimas en el sitio de interacción con el dominio de unión al receptor del virus (RBD, por sus siglas en inglés) (21). Si bien variantes del gen ACE2 pueden alterar su expresión génica, conformación, estabilidad y, por ende, la afinidad por el virus, en la actualidad la evidencia sobre el tema es escasa y contradictoria.

No se describen diferencias significativas entre poblaciones (22–24), aunque su localización en el cromosoma X ha sido relacionada con el mayor riesgo de letalidad por COVID-19 en el género masculino que en el femenino (2), si bien las tasas de infección son similares. Varios autores han descrito una expresión variable de ACE2 entre los tres grupos raciales principales del mundo (africanos, asiáticos y caucásicos), y entre órganos diferentes (25,26). La heterogeneidad en la expresión de ACE2 entre diferentes grupos étnicos se ha atribuido a variaciones en la frecuencia alélica y expresión de loci de rasgos cuantitativos (27). Su menor expresión en el epitelio nasal, puerta de ingreso del virus, ha sido relacionada con la menor prevalencia de infección por SARS-CoV-2 en niños y jóvenes (28).

La actividad de las proteasas TMPRSS2 y furina, son cruciales para la entrada del virus a la célula. Si bien las variantes de actividad para la TMPRSS2 son raras (22), una expresión nasal significativamente más alta ha sido descrita en afrodescendientes americanos, denotando que pueden existir diferencias étnicas (29). A pesar de los intentos de correlacionar ciertas variantes de expresión del locus TMPRSS2 con una mayor gravedad de la COVID-19 en ciertas poblaciones, los resultados no han sido concluyentes, como tampoco para algunas variantes descritas en el gen de la furina (20,24,30,31).

**1.2. Polimorfismos ABO:** Evidencias crecientes sugieren que el grupo sanguíneo ABO puede desempeñar un papel en la inmunopatogénesis de la infección por SARS-CoV-2 (17). Los antígenos de grupo sanguíneo ABO representan rasgos polimórficos heredados entre individuos y poblaciones. Estos oligosacáridos, sintetizados por la acción secuencial de glucosiltransferasas, expresados por los eritrocitos,

también están presentes en secreciones mucosas y células epiteliales del tracto respiratorio y gastrointestinal, lugar donde el SARS-CoV se replica. Por tal motivo, se les conoce también como antígenos de grupo histo-sanguíneo (HBGA, por sus siglas en inglés).

Distintos estudios sugieren que los antígenos ABO pueden actuar como factores innatos del hospedero, que influyen de manera diferencial en la susceptibilidad, de los individuos y sus descendientes, a determinadas infecciones entéricas pediátricas. Diferencias en la expresión de los antígenos ABO pueden aumentar o disminuir la susceptibilidad del hospedero a muchas infecciones (32). Se presume que puedan desempeñar un papel directo en la infección al actuar como receptores y/o correceptores de microorganismos, parásitos y virus, facilitar la captación intracelular, la transducción de señales o la adhesión a las superficies celulares a través de la organización de microdominios de membrana, interactuar con anticuerpos naturales y/o lectinas, o como inhibidores (por mimetismo molecular). Pueden actuar sobre el sistema inmunológico innato e influenciar la maduración del microbioma gastrointestinal (5,33). Los antígenos ABO son, además, modificados por acción de la enzima  $\alpha(1,2)$ fucosiltransferasa-2 (FUT2), y secretados en forma soluble en epitelios de individuos denominados "secretores". La FUT2, codificada por su respectivo gen ubicado en el locus 19q13, determina el estado secretor del grupo sanguíneo (5).

Las moléculas ABO han sido implicadas en la patogénesis de múltiples infecciones. Una cierta resistencia innata contra la infección entérica, causada por algunos NoV (3) y rotavirus de tipo P[4] y P[8] (34,35), *E. coli enterotoxigénica* (ETEC) (36) y *Campylobacter* (37), ha sido atribuida a alelos no funcionales de *FUT2* en individuos denominados "no secretores". Es posible que la capacidad de unión hacia moléculas ABO, que se expresan en la superficie del epitelio gastrointestinal, difiera entre los patógenos, o entre cepas o tipos del mismo patógeno, afectando la entrada del agente causal y la infección (35).

Se plantea la posibilidad que la mayoría de los aislados humanos de SARS-CoV, así como del SARS-CoV-2, expresen HBGA en su envoltura viral, debido a la presencia de sitios de N-glicosilación capaces de alojar glicanos de esa naturaleza, sintetizados en las mucosas. Durante la epidemia del 2003, Guillon y col. encontraron en un modelo experimental que los anticuerpos naturales o monoclonales anti-A inhibían específicamente la adhesión de células transfectadas que expresaban la proteína S de SARS-CoV a líneas celulares que poseían ACE2 (38). Basado en esto y en estudios epidemiológicos, se ha planteado la hipótesis que la interacción entre la proteína S de SARS-CoV-2 y su receptor celular ACE2 podría ser obstaculizada por anticuerpos anti-grupo sanguíneo A naturalmente presentes en individuos de los grupos sanguíneos O y B, justificando la menor susceptibilidad observada en los individuos del grupo O (32,38). Sin embargo, otros estudios argumentan que la etnicidad del grupo estudiado podría sesgar los resultados (39,40).

Otras investigaciones sugieren que el tipo ABO condicionaría la gravedad de la COVID-19. Pacientes de grupo A, incluso

de edad infantil, desarrollarían un cuadro clínico más grave que los de grupo O, a causa probablemente del mayor riesgo cardiovascular y trombótico en sujetos de grupo A (14,41).

## 2. Moléculas mediadoras de la respuesta del hospedero.

Algunos polimorfismos de genes codificantes para componentes de la respuesta inmunitaria del hospedero han sido relacionados con variación interindividual en la gravedad a enfermedades respiratorias y a la COVID-19.

En la respuesta contra los virus respiratorios, el sistema inmunológico innato juega un papel clave, donde la cascada de señalización comienza con el reconocimiento de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) por los receptores de reconocimiento de patrones (PRR, del inglés *patterns recognition receptors*). Para los virus de ARN, los receptores tipo Toll (TLR) 3, 7 y 8, expresados en varios tipos celulares de pulmón, son PRR claves. Cada uno de estos receptores o sensores reconocen formas de ARN producidos por virus durante su proceso de infección (por ejemplo: ARN 5'-trifosfato, ARN bicatenario) y desencadenan una señalización descendente, que finalmente induce la traslocación de factores de transcripción al núcleo, estimulando la expresión de interferones de tipo I y III (IFN) y otras citocinas proinflamatorias. Una segunda ronda de señalización, autocrina y paracrina, asegura que las células infectadas y las no infectadas circundantes expresen una miríada de genes estimulados por interferón, que establecen el llamado estado antiviral, impidiendo la propagación de la infección y, desencadenando respuestas adaptativas para la eliminación del virus (42).

En un estudio que involucró dos parejas de hermanos menores de 35 años, de dos familias no emparentadas, con COVID-19 grave, se pudo identificar, a través de secuenciación del exoma completo y segregación familiar, dos variantes raras y putativas del gen del receptor Toll-like 7 (TLR7), localizado en el cromosoma X, la c.2129\_2132del;p.[Gln710Argfs\*18] y la c.2383G>T;p.[Val795Phe], las cuales determinaron una disminución en la expresión de TLR7, así como la alteración de la cascada de señalización descendente de la vía TLR7, con expresión disminuida de IRF7, IFNB1, ISG15 e IFN tipo II (IFN- $\gamma$ ) (43). Esto indicaría que TLR7 es un componente esencial de la inmunidad innata frente a los coronavirus, incluido el SARS-CoV-2 (44), e incluso lo relacionan con la mayor mortalidad por COVID-19 observada en hombres que en mujeres (45). Otros estudios han revelado el papel esencial tanto de TLR3, sensor de ARN bicatenario, como de la inmunidad IFN tipo I intrínseca de la célula en el control de la infección por SARS-CoV-2 en los pulmones (46). Sin embargo, los loci críticos para la función de éstos sensores de ARN viral son bastantes conservados en todas las poblaciones, existiendo muy pocas variantes (22).

El SARS-CoV-2 induce una menor respuesta transcripcional antiviral, marcada por concentraciones bajas de IFN tipo I, una expresión elevada de quimiocinas y muy alta expresión de IL-6 en comparación con otros virus respiratorios. Esta respuesta sugiere que una reducción de las defensas antivirales innatas y una producción exacerbada de citocinas inflamatorias (IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ) son los eventos que definen la enfermedad (47). Alteraciones en regiones

genómicas codificantes para la 2'5'oligoadenilato sintetasa (OAS), responsable de la degradación del ARN viral en respuesta a IFN, para la subunidad 2 del receptor  $\alpha$  y  $\beta$  (IFNAR2) o su expresión, o para receptores de quimiocinas CCR2, CCR9, CXCR6 y XCR1, parecen justificar variaciones interindividuales en casos críticos de COVID-19 (16,31,48). Los estudios que sugieren el papel de los polimorfismos de los genes codificantes para las citocinas proinflamatorias, que conducen a desarrollo de daño alveolar grave e inflamación en la infección por SARS-CoV-2, se encuentran en desarrollo (49). Los polimorfismos que afectan la función y la expresión de la proteína transmembrana inducida por interferón 3 (IFITM3) pudieran jugar un papel crucial en la capacidad antiviral de IFITM3. Se ha descrito una correlación entre la tasa de letalidad de COVID-19 y la frecuencia alélica del polimorfismo rs6598045 del gen de la IFITM3 (50).

Se ha planteado también que el alelo *ApoE e4e4* del gen de la apolipoproteína E (ApoE), altamente coexpresada junto con el receptor ACE2 en los alveolos pulmonares de tipo II, incrementa el riesgo de gravedad a la COVID-19, modulando las concentraciones de citocinas proinflamatorias (IL-6 y TNF- $\alpha$ ) (44).

La variabilidad y distribución geográfica de los antígenos leucocitarios humanos (HLA) se ha correlacionado con la incidencia de COVID-19, así como sucede con muchas otras enfermedades infecciosas (51). Genotipos específicos de HLA pueden estimular diferentes respuestas anti-virales mediadas por células T, y podrían afectar progresión y transmisibilidad de la enfermedad (52). Un análisis de afinidad *in silico* de moléculas HLA clase I, que incluyó 145 genotipos HLA-A, HLA-B y HLA-C, dirigido hacia 32.257 péptidos de SARS-CoV-2, reveló que los HLA-A\*02:02, -B\*15:03 y -C\*12:03 presentaban más eficientemente péptidos de SARS-CoV-2 altamente conservados y compartidos entre los coronavirus humanos comunes, y por tanto podían conferir protección. HLA-A\*25:01, -B\*46:01 y -C\*01:02, eran menos eficientes en su capacidad presentadora, sugiriendo que los individuos que albergan estos alelos pueden mostrar una respuesta inmunitaria débil y desarrollar síntomas más severos (53). Estudios en China demostraron una mayor frecuencia de alelos HLA-C\*07:29 y B\*15:27 en pacientes con COVID-19 (54), mientras que los HLA-A\*11:01, B\*51:01 y C\*14:02 predisponían a una enfermedad más severa (55). Lorente y col. Encontraron que la presencia de los alelos HLA-A\*11, HLA-C\*01 y HLA-DQB1\*04 estaban asociados con mayor mortalidad (56). Por ende, algunos polimorfismos de los genes HLA ubicados en el brazo del cromosoma 6p21, podrían afectar la susceptibilidad a desarrollar COVID-19 grave e incrementar el riesgo de muerte de estos pacientes, si bien son necesarios estudios clínicos sistemáticos con poblaciones de mayor tamaño para esclarecer esta hipótesis.

Además se ha postulado que variantes de la proteína MBL2 (lectina de unión a manosa soluble), capaz de activar la ruta clásica del complemento, están asociadas con una mayor susceptibilidad al SARS-CoV (31).

**3. Factores epigenéticos asociados a COVID-19.** Los procesos que afectan el inicio de la transcripción genómica, así como el empaquetamiento del ADN en las células,

pueden alterar la actividad y expresión de los genes (epigenoma) durante la interacción virus-hospedero. Se ha planteado que los mecanismos epigenéticos que incluyen metilación del ADN, acetilación de histonas e inactivación del cromosoma X pueden alterar el curso de la COVID-19, al regular la señalización de IFN, la expresión de ACE2 y los genes relacionados con la inmunidad. Así, la exposición a partículas ambientales, humo de cigarrillo y alérgenos, podrían determinar una expresión diferencial de ACE2 en el epitelio nasal, en directo contacto con el ambiente y sitio de entrada del SARS-CoV-2. Algunos estudios sugieren que la hipometilación de ACE2 en el epitelio nasal en sujetos masculinos de raza negra o en pacientes con Lupus, aumentaría la infectividad del SARS-CoV-2 y la gravedad de COVID-19 a través de una mayor abundancia de receptores ACE2 (57). La reducción de la actividad del promotor del gen de la superoxidodismutasa 3 (SOD3) causada por deacetilación histónica, podría explicar los cuadros más graves vistos en ancianos (20). Se ha planteado que la metilación de genes involucrados en la respuesta de IFN frente infecciones virales, modula la gravedad de la COVID-19 en pacientes sin comorbilidades (58).

## REFLEXIONES FINALES

Los polimorfismos de algunos genes claves del hospedero involucrados en el mecanismo de entrada del SARS-CoV-2 o en la respuesta inmunitaria, pueden modular la infectividad viral y/o la progresión de la enfermedad, bajo el efecto de factores ambientales. Si bien los estudios indican que las variaciones en los genes relacionados con las etapas tempranas de la infección por SARS-CoV-2 son poco comunes, la considerable variabilidad interindividual observada en la evolución de la enfermedad apunta hacia una naturaleza multifactorial de eventos.

En muchas infecciones virales se destaca la participación de: i) un componente innato, causado por la inactividad/alteración de un gen para una proteína que interviene en las etapas tempranas de interacción virus-hospedero, que induce una diferente susceptibilidad a la infección, y ii) un componente adquirido, condicionado por la inmunidad virus-inducida, y la cascada de reacciones que a eso sigue, que define la evolución clínica. Los genes y sus respectivas variantes condicionan la actividad de los mediadores inflamatorios y antiinflamatorios, modulan la inmunidad, inflamación, apoptosis y posiblemente la senescencia celular. La naturaleza pleiotrópica de los componentes inmunológicos hace que la actividad pueda ser potencialmente compensada, derivando tal vez de allí la amplia variabilidad observada en los resultados de los estudios publicados.

Un reciente estudio de asociación de genoma completo (17) en el que se identificaron 13 loci independientes asociados a COVID-19, varios de ellos previamente documentados en enfermedades inflamatorias del pulmón o autoinmunes, encontró una asociación significativa del locus ABO con susceptibilidad, mientras que otros loci estarían asociados con gravedad. Claramente, el curso clínico de la infección por SARS-CoV-2 es fuertemente dependiente de la relación entre el virus y el sistema inmunitario del hospedero, en el que los HLA y los TLR juegan un papel de activación y

regulación central, y por ende en la patogenia inflamatoria de la COVID-19. Estudios dirigidos hacia marcadores genéticos o variantes para regiones no codificantes que alteran la expresión genética, contribuirían a definir mejor las diferencias interindividuales observadas entre pacientes infectados de la misma edad o sometidos a tratamiento médico similar. Cabe señalar que algunos factores sociodemográficos, la variante viral o las diferencias en los esquemas de vacunación, pueden influir en la susceptibilidad de un individuo a la infección por SARS-CoV-2 y la gravedad de la COVID-19.

La definición de los determinantes de susceptibilidad y gravedad para la COVID-19 permitiría seleccionar los pacientes mediante estratificación de riesgo sobre una base genética, identificar blancos terapéuticos y personalizar los tratamientos, diseñar estrategias de prevención mayormente eficaces y dirigidas hacia grupos a mayor riesgo, representando un paso determinante hacia el control de la pandemia.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–1062.
- Scully EP, Haverfield J, Ursin RL, Tannenbaum C, Klein SL. Considering how biological sex impacts immune responses and COVID-19 outcomes. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(7):442–447. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0348-8>
- Lindsmith L, Moe C, Marionneau S, Ruvoen N, Jiang X, Lindblad L, et al. Human susceptibility and resistance to Norwalk virus infection. *Nat Med*. 2003;9(5):548–553.
- Boren T, Falk P, Roth K, Larson G, Normark S. Attachment of *Helicobacter pylori* to human gastric epithelium mediated by blood group antigens. *Science* 1993;262:1892–1895
- Cooling L. Blood groups in infection and host susceptibility. *Clin Microbiol Rev*. 2015;28(3):801–870.
- Batool Z, Durrani SH, Tariq S. Association of ABO and Rh blood group types to hepatitis B, hepatitis C, HIV and syphilis infection, a five year' experience in healthy blood donors in a tertiary care hospital. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2017;29(1):90–92.
- Fumagalli M, Cagliani R, Pozzoli U, Riva S, Comi GP, Menozzi G, et al. Widespread balancing selection and pathogen-driven selection at blood group antigen genes. *Genome Res*. 2008;19(2):199–212.
- Quillent C, Oberlin E, Braun J, Rousset D, Gonzalez-Canali G, Métais P, et al. HIV-1 resistance phenotype conferred by combination of two separate inherited mutations of CCR5 gene. *Lancet*. 1998; 351(9095):14–18.
- Agostini S, Mancuso R, Guerini FR, D'Alfonso S, Agliardi C, Hernis A, et al. HLA alleles modulate EBV viral load in multiple sclerosis. *J Transl Med [Internet]*. 2018;16(1):1–9.
- Julg B, Moodley ES, Qi Y, Ramduth D, Reddy S, Mncube Z, et al. Possession of HLA class II DRB1\*1303 associates with reduced viral loads in chronic HIV-1 clade C and B infection. *J Infect Dis*. 2011;203(6):803–809.
- Lim HK, Huang SXL, Chen J, Kerner G, Gilliaux O, Bastard P, et al. Severe influenza pneumonitis in children with inherited TLR3 deficiency. *J Exp Med*. 2019;216(9):2038–2056.
- Cheng Y, Cheng G, Chui CH, Lau FY, Chan PKS, Ng MHL, et al. ABO blood group and susceptibility to severe acute respiratory syndrome. *JAMA* 2005; 293(12):1450–1451.
- Zhao J, Yang Y, Huang H, Li D, Gu D, Lu X, et al. Relationship between the ABO blood group and the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) susceptibility. *Clin Infect Dis*. 2021;73(2):328–331.
- Li J, Wang X, Chen J, Cai Y, Deng A, Yang M. Association between ABO blood groups and risk of SARS-CoV-2 pneumonia. *Br J Haematol*. 2020;190(1):24–27.
- Jahanafrooz Z, Chen Z, Bao J, Li H, Lipworth L, Guo X. An overview of human proteins and genes involved in SARS-CoV-2 infection. *Gene*. 2022 15;808:145963. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2021.145963>.
- Severe Covid-19 GWAS Group, Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L, Buti M, Albillos A, Invernizzi P, et al. Genomewide association study of severe Covid-19 with respiratory failure. *N Engl J Med*. 2020 Oct 15;383(16):1522–1534. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2020283>
- COVID-19 Host Genetics Initiative. Mapping the human genetic architecture of COVID-19. *Nature* 2021; 600(7889): 472–477. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03767-x>
- Zeberg H, Pääbo S. The major genetic risk factor for severe COVID-19 is inherited from Neanderthals. *Nature [Internet]*. 2020;587(7835):610–612. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2818-3>.
- Bakhshandeh B, Jahanafrooz Z, Abbasi A, Goli MB, Sadeghi M, Mottaqi MS, et al. Mutations in SARS-CoV-2; Consequences in structure, function, and pathogenicity of the virus. *Microb Pathog*. 2021;154:104831. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2021.104831>.
- Yildirim Z, Sahin OS, Yazar S, Bozok Cetintas V. Genetic and epigenetic factors associated with increased severity of Covid-19. *Cell Biol Int*. 2021;45(6):1158–1174.
- Lan J, Ge J, Yu J, Shan S, Zhou H, Fan S, et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature*. 2020;581(7807):215–220.
- Lee IH, Lee JW, Kong SW. A survey of genetic variants in SARS-CoV-2 interacting domains of ACE2, TMPRSS2 and TLR3/7/8 across populations. *Infect Genet Evol*. 2020;85:104507. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104507>
- Lopera Maya EA, van der Graaf A, Lanting P, van der Geest M, Fu J, Swertz M, et al. Lack of association between genetic variants at ACE2 and TMPRSS2 genes involved in SARS-CoV-2 infection and human quantitative phenotypes. *Front Genet*. 2020;11:1–10.
- Asselta R, Paraboschi EM, Mantovani A, Duga S. ACE2 and TMPRSS2 variants and expression as candidates to sex and country differences in COVID-19 severity in Italy. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(11):10087–10098. <https://doi.org/10.18632/aging.103415>.
- Choudhary S, Sreenivasulu K, Mitra P, Misra S, Sharma P. Role of genetic variants and gene expression in the susceptibility and severity of COVID-19. *Ann Lab Med*. 2020;41(2):129–138. <https://doi.org/10.3343/alm.2021.41.2.129>.
- Chen J, Jiang Q, Xia X, Liu K, Yu Z, Tao W, et al. Individual variation of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 gene expression and regulation. *Aging Cell*. 2020;19(7):1–12.
- Cao Y, Li L, Feng Z, Wan S, Huang P, Sun X, et al. Comparative genetic analysis of the novel coronavirus (2019-nCoV/SARS-CoV-2) receptor ACE2 in different populations. *Cell Discov*. 2020;6(1):4–7.

28. Bunyavanich S, Do A, Vicencio A. Nasal gene expression of angiotensin-converting enzyme 2 in children and adults. *JAMA*. 2020;323(23):2427–2429. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8707>
29. Bunyavanich S, Grant C, Vicencio A. Racial/Ethnic Variation in nasal gene expression of transmembrane serine protease 2 (TMPRSS2). *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;324(15):1567–1568. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17386>.
30. Bhattacharyya C, Das C, Ghosh A, Singh AK, Mukherjee S, Majumder PP, et al. Global spread of Sars-coV2 subtype with spike protein mutation D614G is shaped by human genomic variations that regulate expression of TMPRSS2 and Mx1 genes. *BioRxiv* 2020.05.04.075911; <https://doi.org/10.1101/2020.05.04.075911>
31. Klaassen K, Stankovic B, Zukic B, Kotur N, Gasic V, Pavlovic S, et al. Functional prediction and comparative population analysis of variants in genes for proteases and innate immunity related to SARS-CoV-2 infection. *Infect Genet Evol*. 2020;84:104498. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104498>
32. Goel R, Bloch EM, Pirenne F, Al-Riyami AZ, Crowe E, Dau L, et al. ABO blood group and COVID-19: a review on behalf of the ISBT COVID-19 Working Group. *Vox Sang*. 2021;116(8):849–861.
33. Fumagalli M, Cagliani R, Pozzoli U, Riva S, Comi GP, Menozzi G, et al. Widespread balancing selection and pathogen-driven selection at blood group antigen genes. *Genome Res*. 2009;19(2):199–212.
34. Zhang XF, Long Y, Tan M, Zhang T, Huang Q, Jiang X, et al. P[8] and P[4] Rotavirus infection associated with secretor phenotypes among children in South China. *Sci Rep*. 2016;6:34591. <https://doi.org/10.1038/srep34591>.
35. Nordgren J, Sharma S, Bucardo F, Nasir W, Günaydin G, Ouermi D, et al. Both lewis and secretor status mediate susceptibility to rotavirus infections in a rotavirus genotype-dependent manner. *Clin Infect Dis*. 2014;59(11):1567–1573.
36. Mottram L, Wiklund G, Larson G, Qadri F, Svennerholm AM. FUT2 non-secretor status is associated with altered susceptibility to symptomatic enterotoxigenic *Escherichia coli* infection in Bangladeshis. *Sci Rep*. 2017;7(1):10649. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-10854-5>.
37. Ruiz-Palacios GM, Cervantes LE, Ramos P, Chavez-Munguia B, Newburg DS. *Campylobacter jejuni* binds intestinal H(O) antigen (Fuc $\alpha$ 1, 2Gal $\beta$ 1, 4GlcNAc), and fucosyloligosaccharides of human milk inhibit its binding and infection. *J Biol Chem [Internet]*. 2003;278(16):14112–14120.
38. Guillon P, Clément M, Sébille V, Rivain JG, Chou CF, Ruvoën-Clouet N, et al. Inhibition of the interaction between the SARS-CoV spike protein and its cellular receptor by anti-histo-blood group antibodies. *Glycobiology*. 2008;18(12):1085–1093.
39. Levi JE, Telles PR, Scriveri H, Campana G. Lack of association between ABO blood groups and susceptibility to SARS-CoV-2 infection. *Vox Sang*. 2021;116(2):251–252.
40. Dzik S, Eliason K, Morris EB, Kaufman RM, North CM. COVID-19 and ABO blood groups. *Transfusion*. 2020;60(8):1883–1884.
41. Bari A, Ch A, Hareem S, Bano I, Rashid J, Sadiq M. Association of blood groups with the severity and outcome of covid-19 infection in children. *J Coll Physicians Surg Pakistan*. 2021;31:S57–59.
42. Kikkert M. Innate immune evasion by human respiratory RNA viruses. *J Innate Immun*. 2020;12(1):4–20.
43. Van Der Made CI, Simons A, Schuurs-Hoeijmakers J, Van Den Heuvel G, Mantere T, Kersten S, et al. Presence of genetic variants among young men with severe COVID-19. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;324(7):663–673.
44. Anastassopoulou C, Gkizarioti Z, Patrinos GP, Tsakris A. Human genetic factors associated with susceptibility to SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease severity. *Hum Genomics*. 2020;14(1):1–8.
45. Schurz H, Salie M, Tromp G, Hoal EG, Kinnear CJ, Möller M. The X chromosome and sex-specific effects in infectious disease susceptibility. *Hum Genomics*. 2019;13(1):2. <https://doi.org/10.1186/s40246-018-0185-z>.
46. Zhang Q, Liu Z, Moncada-Velez M, Chen J, Ogishi M, Bigio B, et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science* 2020;370(6515):eabd4570. <https://doi.org/10.1126/science.abd4570>.
47. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC, Uhl S, Hoagland D, Möller R, et al. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Cell*. 2020;181(5):1036-1045.e9.
48. Pairo-Castineira E, Clohisey S, Klaric L, Bretherick AD, Rawlik K, Pasko D, et al. Genetic mechanisms of critical illness in COVID-19. *Nature*. 2021;591(7848):92–98.
49. Kadkhoda K. COVID-19: an Immunopathological View. *mSphere*. 2020;5(2):19–22.
50. Kim YC, Jeong BH. Strong correlation between the case fatality rate of covid-19 and the rs6598045 single nucleotide polymorphism (SNP) of the interferon-induced transmembrane protein 3 (IFITM3) gene at the population-level. *Genes (Basel)*. 2021;12(1):42. <https://doi.org/10.3390/genes12010042>
51. Tavasolian F, Rashidi M, Hatam GR, Jeddi M, Hosseini AZ, Mosawi SH, et al. HLA, Immune response, and susceptibility to COVID-19. *Front Immunol* 2021;11:601886. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.6>
52. Initiative C-19 HG. The COVID-19 Host Genetics Initiative, a global initiative to elucidate the role of host genetic factors in susceptibility and severity of the SARS-CoV-2 virus pandemic. *Eur J Hum Genet*. 2020;28(6):715–718.
53. Nguyen A, David JK, Maden SK, Wood MA, Weeder BR, Nellore A, et al. Human leukocyte antigen susceptibility map for SARS-CoV-2. *J Virol [Internet]*. 2020;94(13):1–12.
54. Wang W, Zhang W, Zhang J, He J, Zhu F. Distribution of HLA allele frequencies in 82 Chinese individuals with coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Hla*. 2020;96(2):194–196.
55. Wang F, Huang S, Gao R, Zhou Y, Lai C, Li Z, et al. Initial whole-genome sequencing and analysis of the host genetic contribution to COVID-19 severity and susceptibility. *Cell Discov [Internet]*. 2020;6(1). <http://dx.doi.org/10.1038/s41421-020-00231-4>
56. Lorente L, Martín MM, Franco A, Barrios Y, Cáceres JJ, Solé-Violán J, et al. HLA genetic polymorphisms and prognosis of patients with COVID-19. *Med Intensiva*. 2021;45(2):96–103.
57. Cardenas A, Rifas-Shiman SL, Sordillo JE, DeMeo DL, Baccarelli AA, Hivert MF, et al. DNA methylation architecture of the ACE2 gene in nasal cells of children. *Sci Rep [Internet]*. 2021;11(1):1–9. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86494-7>
58. Castro de Moura M, Davalos V, Planas-Serra L, Alvarez-Errico D, Arribas C, Ruiz M, et al. Epigenome-wide association study of COVID-19 severity with respiratory failure. *EBioMedicine*. 2021;66:1–10.

## SARS-CoV-2: una revisión rápida de algunas de las opciones de tratamiento disponibles.

SARS-CoV-2: a quick review of some of the available treatment options.

Mariajosé Rodríguez-Núñez<sup>1</sup>  Mariangel Delgado<sup>2</sup>  Héctor R Rangel<sup>1</sup> 

### RESUMEN

Introducción: Con más de 244 millones de casos en todo el mundo, la pandemia de SARS-CoV-2 ha afectado a casi todos los países del planeta. El impacto en los sistemas salud, economía, educación y científicos, entre otros, ha sido significativo. La búsqueda de herramientas terapéuticas para el tratamiento y control de la nueva enfermedad, COVID-19, ha sido intensa, pero aún no ha sido posible seleccionar un fármaco específico y eficaz para el tratamiento de la misma. Metodología: el objetivo es resumir la información existente, referente a algunos de los fármacos más comunes usados en terapia contra el COVID-19, para lograrlo se usó una metodología de búsqueda en bases de datos científicas y generales (Pubmed, Google Scholar) usando palabras claves relacionadas con el tema de interés. Los resultados muestran que las drogas más comunes usadas en el tratamiento de esta enfermedad han sido evaluadas en su mayoría en ensayos clínicos. Conclusiones: a pesar de haber transcurrido casi dos años desde el primer caso de COVID-19 no se han desarrollado o reasignado fármacos efectivos y específicos para el tratamiento de la enfermedad y algunos de los que ha sido evaluados han mostrado resultados controversiales.

**Palabras clave:** SARS-CoV-2, COVID-19, antivirales, coronavirus.

### ABSTRACT

Background: With more than 244 million cases worldwide, the SARS-CoV-2 pandemic has affected almost every country on the planet. Its impact on the health, economy, education and scientific systems, among others, has been significant. The search for therapeutic tools for the treatment and control of this new disease, COVID-19, has been intense, but it has not yet been possible to select a specific and effective drug for its treatment. Methodology: the objective of this work is to summarize the existing information, related to some of the most common drugs used in therapy against COVID-19, to achieve this a search methodology was used in scientific and general databases (Pubmed, Google Scholar) using keywords related to the topic of interest. The results show that the most common drugs used in the treatment of this disease have mostly been evaluated in clinical trials. Conclusions: despite almost two years passed since the first case of COVID-19, effective and specific drugs have not been developed or reassigned for the treatment of the disease and some of the already evaluated have shown controversial results.

**Keywords:** SARS-CoV-2, COVID-19, antivirals, coronavirus.

### INTRODUCCIÓN

En noviembre 2002 en la provincia china de Guangdong se inició la epidemia de SARS, la primera nueva enfermedad del siglo 21, que se dispersó rápidamente en diferentes países asiáticos afectando alrededor de 8422 personas con 916 fallecidos, la tasa de muerte fue 11%, para ese entonces (1). Más recientemente, en diciembre 2019 se hizo pública la existencia de una enfermedad que afectaba las vías respiratorias de las personas infectadas, con características similares al SARS de 2002, que posteriormente se dispersó a niveles pandémicos en poco tiempo. En la actualidad da cuenta de un poco más de 244 millones de casos y 5 millones de muertes. Desde sus inicios las acciones para controlar su dispersión han sido muy activa y múltiples grupos de investigación alrededor del mundo están trabajando en el desarrollo de medidas para controlar la enfermedad.

El surgimiento del SARS-CoV-2 y su enfermedad asociada, el COVID-19, impulsó muchos cambios a nivel global afectando desde la movilidad de las personas, la economía global y el desarrollo de las investigaciones biomédicas debido a la concentración de fondos y esfuerzos en la búsqueda de herramientas para frenar la dispersión del virus, mediante el desarrollo de vacunas y drogas potenciales, así como métodos para la detección y diagnóstico.

<sup>1</sup>Laboratorio de Virología Molecular, Centro de Microbiología y Biología Celular, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas, Caracas-Venezuela

<sup>2</sup>Laboratorio de Biología de Virus, Centro de Microbiología y Biología Celular, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas, Caracas-Venezuela

**Autor de correspondencia:** Héctor R Rangel 

**E-mail:** hrangel2006@gmail.com

Recibido: 03-11-2021

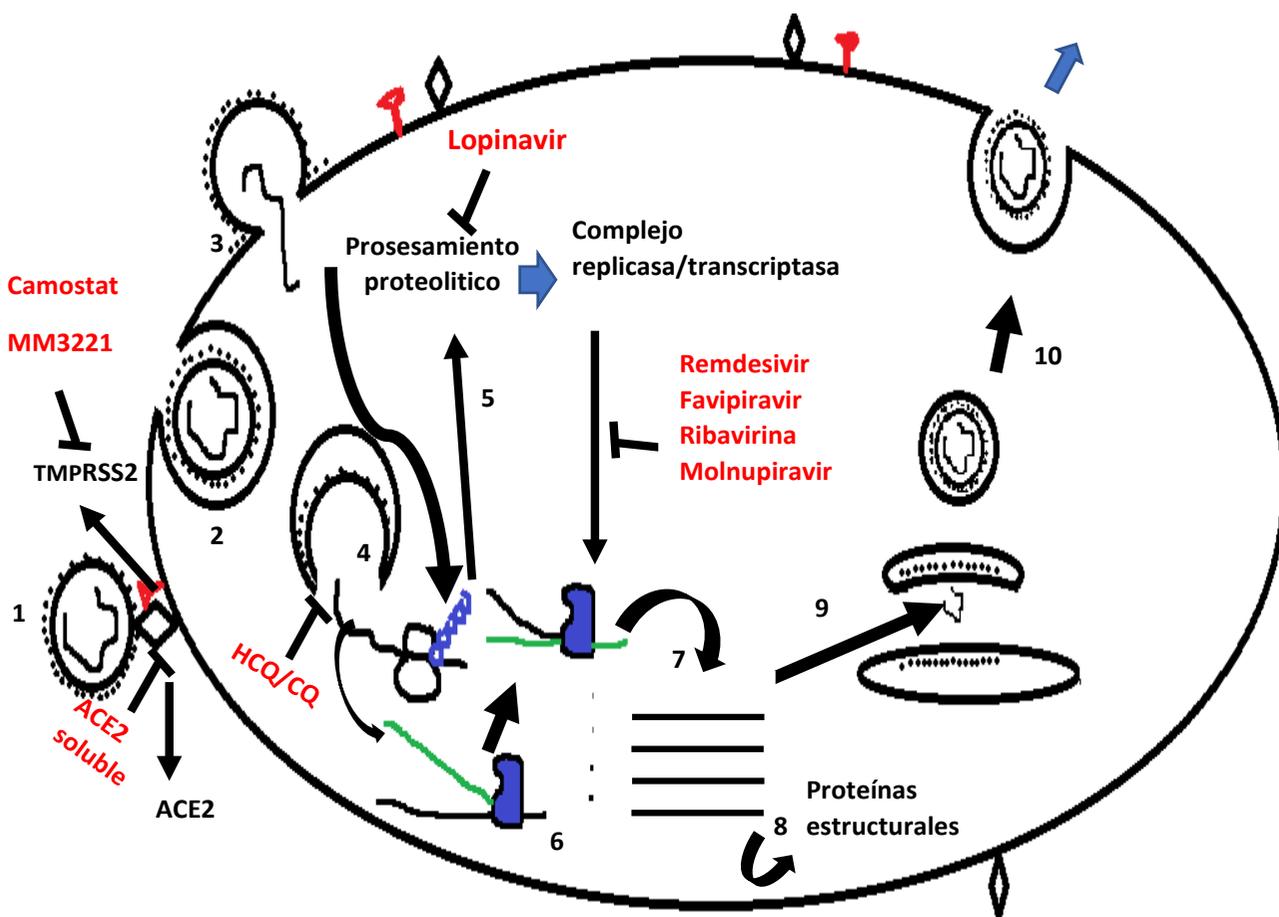
Aprobado: 06-12-2021

El virus se transmite de una persona a la otra debido al contacto de las mucosas del tracto respiratorio con gotas de saliva contentivas de partículas virales. La proteína viral conocida como espiga se une a la enzima convertidora de angiotensina 2 y es modificada en su estructura por una proteasa celular, conocida como TMPRSS2 que se encuentra ubicada en la membrana celular, el clivaje de la espiga viral por esta proteasa expone la subunidad 2 de la espiga y promueve la fusión de las membranas viral y celular, facilitando la entrada del virus a la célula (2), mediante dos mecanismos alternativos, el primero promovido por la formación de una vacuola endocítica con la posterior fusión de la membrana del virus y la vacuola y la liberación del material genético viral en el citoplasma y alternativamente puede ocurrir una fusión directa (3) no mediada por vacuolas con la liberación directa del material genético. Desde los inicios de la pandemia, la implementación de medidas de confinamiento, uso de mascarillas, distanciamiento social entre otras, han sido una de las principales medidas para evitar el aumento de los contagios.

Debido a la falta de uno o varios fármacos específicos para controlar/erradicar la infección causada por SARS-CoV-2, los pacientes han sido tratados con el fin de disminuir los efectos de la infección mediante cuidados paliativos y así tratar de reducir la mortalidad asociada a la misma.

Dado que el desarrollo de fármacos es complejo y lento, una de las estrategias que ha sido utilizada para tratar de contrarrestar los efectos de la infección por SARS-CoV-2 y su enfermedad asociada, el COVID-19, ha sido la reutilización de fármacos ya conocidos y la predicción de algunas moléculas potenciales basadas en el uso de herramientas bioinformáticas (4).

Diferentes blancos potenciales de ser inhibidos han sido detectados y algunos han mostrado ser susceptibles a la intervención farmacológica. En la figura 1 se muestra un esquema del ciclo de replicación viral de SARS-CoV-2 señalando los puntos potenciales de ser inhibidos por fármacos conocidos o nuevos.



**Figura 1.** Ciclo replicativo de SARS-CoV-2. Se muestran algunos de los sitios estudiados como puntos potenciales de control del proceso de replicación. 1) Unión del virus al receptor ACE2 y procesamiento proteolítico de la espiga viral por parte de la proteasa TMPRSS2, 2) Formación de la vesícula endocítica, 3) Fusión directa del virus y la membrana celular liberando el material genético, 4) fusión de la membrana viral y el endosoma para liberar el material genético al citoplasma. 5) Síntesis de proteínas no estructurales y procesamiento proteolítico mediante la enzima 3CLPro. 6) Síntesis de RNA (-), 7) Replicación de RNA (+) genómico, 8) Producción de proteínas no estructurales, 9) Modificación de proteínas a nivel Golgi y ensamblaje viral, 10) exportación de partículas virales y liberación de las mismas al medio extracelular. Quintero V. 2021

Algunos de los fármacos/compuestos más comunes que se han usado en ensayos clínicos o *in vitro* para inhibir la replicación de SARS-CoV-2 se enumeran a continuación.

1) Cloroquina/Hidroxicloroquina. La cloroquina (CQ) y la hidroxicloroquina (HCQ) han sido ampliamente usadas, desde hace muchos años, en el tratamiento de la malaria. Se sabe que es un fármaco seguro y bien tolerable, pero cuyo efecto positivo puede ser opacado por su toxicidad (5). Desde finales de la década de 1960 se tiene información de su actividad antiviral (6,7), más recientemente su efectividad ha sido evaluada contra coronavirus como SARS-CoV y OC43 (8,9), sin embargo, su uso contra otros virus como Dengue o Zika, no mostró efectos beneficiosos (10,11). Gao y col. (12) realizaron un estudio de eficacia de la CQ como antiviral para el control de la infección por SARS-CoV-2, el estudio demostró una reducción en la "carga viral" en el grupo tratado con CQ, sin embargo, debido al tamaño muestral del estudio (N=36) los resultados han sido criticado (13,14). El mecanismo de acción de acción de la CQ/HCQ es mediado por una alcalinización del endosoma, lo que evita la fusión de las membranas viral y endosomal, pero es importante señalar que SARS-CoV-2 podría estar usando una ruta de entrada no dependiente de endosomas que no sería afectada por la acción de la CQ/HCQ, lo que explicaría la falta de actividad terapéutica de la CQ/HCQ en los pacientes con COVID-19.

2) Lopinavir/Ritonavir (LPV/RTV). Lopinavir y Ritonavir son fármacos usados en la terapia contra HIV-1. El blanco afectado por LPV/RTV son las proteasas virales lo que afectaría el procesamiento proteolítico de las poliproteínas sintetizadas al inicio del proceso de replicación. Estudios *in vitro* han demostrado la efectividad del LPV contra SARS-CoV, un coronavirus relacionado con SARS-CoV-2 (15,16)

Los resultados de ensayos clínicos en pacientes con COVID-19 no han mostrado eficiencia en el uso de estos inhibidores, sin embargo un posible retardo en el inicio de la terapia basada en LPV/RTV podría ser responsable de escaso impacto de esta terapia en el tratamiento del COVID-19 (17)

3) Ivermectina. La ivermectina fue aprobada para su uso en humanos en 1987, como un fármaco antiparasitario y ha sido usada para el tratamiento de varios millones de personas con oncocercosis (18). El mecanismo de acción de esta droga se asocia a la inhibición del transporte nuclear de proteínas virales, evidenciado en ensayos con HIV-1 y dengue donde adicionalmente se observó una inhibición de la replicación de estos virus (19). Además, estudios *in silico* sugieren que la ivermectina posee una alta especificidad por la polimerasa viral de SARS-CoV-2 (20), sin embargo no hay pruebas experimentales que soporten esta observación. También se le ha asociado un efecto modulador de la tormenta de citocinas, mediante la reducción de la producción de interleucina 6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa). Un estudio realizado en

pacientes con síntomas moderados mostró una reducción en el tiempo requerido para no detectar el virus mediante RT-PCR después de iniciado el tratamiento, 10 días en el grupo tratado con ivermectina versus 13 días en el grupo control (22). Un segundo estudio demostró, de manera retrospectiva, que en pacientes con condiciones moderadas a graves, el uso de la droga redujo la tasa de mortalidad del grupo tratado en comparación con el grupo control, 15 versus 25% respectivamente, dentro del mismo estudio, en aquellos pacientes graves se observó una reducción de la mortalidad aún más marcada en aquellos que recibieron ivermectina, 38% versus 80% (22).

4) Remdesivir. El remdesivir es un inhibidor de RNA polimerasas. Se ha descrito su actividad antiviral contra virus como Ebola, MERS, Nipah SARS-CoV, entre otros (23), por su parte el remdesivir parece mediar su efecto como un terminador de cadena, sin embargo aún no está claro su mecanismo de acción.

En un estudio llevado a cabo por Beigel y col (24), se muestra una reducción significativa en el tiempo de hospitalización en pacientes que recibieron remdesivir intravenoso en comparación al grupo control, sin embargo en un estudio de "interim WHO solidarity clinical trial" (25), indica que el remdesivir, entre otras drogas, posee poca o nula efectividad contra el COVID-19 en relación a la tasa de mortalidad, tiempo de hospitalización, etc. (25).

5) Favipiravir/Molnupiravir/Ribavirina. Favipiravir y Molnupiravir afectan la actividad de la RNA polimerasa viral. Favipiravir ha mostrado actividad contra virus como influenza, el virus del oeste del Nilo (WNV), fiebre amarilla, bunyavirus, entre otros (26), por ser un análogo de guanidina, la inhibición de la RNA polimerasa conduce a un aumento en la tasa de mutaciones y por ende a un incremento en la cantidad de virus no viables (mutagénesis letal) (27). Un estudio llevado a cabo para determinar la efectividad del Favipiravir en pacientes con COVID-19 sugiere que el uso de este medicamento se traduce en una reducción del tiempo de hospitalización (28); sin embargo, el estudio no fue concluyente basado en la estadística.

Por su parte, el Molnupiravir, es incorporado en el ARN e induce la unión de nucleótidos errados en el mismo, lo que conduce a un aumento en la tasa de mutación viral más allá del nivel biológicamente sostenible para que el virus mantenga su capacidad replicativa (29).

Por su parte la ribavirina, es un antiviral de amplio espectro usado en el tratamiento de enfermedades causadas por virus como influenza, hantavirus, HIV-1, entre otros. El mecanismo de acción no se conoce de manera precisa; sin embargo, es conocido que inhibe la inosin monofosfato deshidrogenasa (IMPDH), lo que conduce a una reducción en la concentración de GTP que afecta la síntesis de RNA. Algunos estudios sugieren que puede promover la

mutagénesis letal en virus como HCV (30,31). En el caso de COVID-19, se ha sugerido su uso de manera combinada con interferón y LPV/RTV, los resultados de estos ensayos sugieren un beneficio de la combinación en cuanto al tiempo de hospitalización (32)

6) MM3122. El MM3122 es un nuevo tipo de inhibidor de la enzima TMPRSS2, una proteasa de membrana que media el corte proteolítico entre las subunidades S1 y S2 de la espiga viral de SARS-CoV-2, favoreciendo así el proceso de fusión de membranas. El MM3122 presenta mejor actividad inhibitoria contra TMPRSS2 que otros inhibidores conocidos como el Camostat. Estudios in silico, acompañados de ensayos in vitro demuestran una fuerte inhibición de la TMPRSS2 y en consecuencia la inhibición de la replicación de SARS-CoV-2 in vitro (2); sin embargo, los estudios de fase I, II y III son necesarios antes de poder indicar que este compuesto es apropiado para su uso como agente terapéutico en el tratamiento del COVID-19.

### CONCLUSIONES

Aun después de casi dos años de haberse declarado el primer caso de SARS-CoV-2 en China, que ha afectado negativamente a toda la humanidad, no se dispone de un fármaco específico con alta potencialidad antiviral para el tratamiento del COVID-19. Diversos grupos de investigación a nivel mundial llevan a cabo grandes esfuerzos en la búsqueda de nuevas herramientas terapéuticas para el tratamiento de esta nueva enfermedad. El desarrollo de vacunas ha surgido como una herramienta eficiente en el control de la enfermedad, pero ha sido parcialmente opacado por el impacto de las diversas variantes del virus que se ha seleccionado en numerosas regiones del planeta. Estos eventos dejan claro la necesidad del desarrollo de una terapia que pueda coadyuvar con los procesos de vacunación en control de la dispersión viral. Varias drogas como remdesivir, ivermectina hidroxiquina y Lopinavir se han incluido en los esquemas de tratamiento de pacientes; sin embargo, los resultados obtenidos en los diferentes estudios no son del todo concluyentes y se han generado discrepancias entre estos estudios debido a la falta de controles apropiados, así como a la heterogeneidad de los grupos de poblaciones de cada estudio; a pesar de ello, se siguen usando en diversos países, incluido el nuestro. Nuevas drogas como es el caso de Molnupiravir y MM3221, introducen nuevas herramientas en los estudios farmacológicos y se convierten en compuestos líderes para el desarrollo de nuevas moléculas.

El tratamiento combinado para la erradicación del SARS-CoV-2 debe ser la meta, por encima de cualquier monoterapia, de manera de disminuir la probabilidad de seleccionar variantes resistentes a la quimioterapia, que

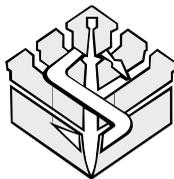
eventualmente compliquen el panorama al sumarse a las variantes de escape. Nuevos y múltiples estudios son necesarios para poder determinar la efectividad de los fármacos reasignados o nuevos para el tratamiento del COVID-19.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chan KS, Zheng JP, Mok YW, Li YM, Liu YN, Chu CM, Ip MS. SARS: prognosis, outcome and sequelae. *Respirology*. 2003;8 Suppl(Suppl 1):S36-S40. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1843.2003.00522.x>
2. Mahoney M, Damalanka VC, Tartell MA, Chung DH, Lourenço AL, Pwee D, et al. A novel class of TMPRSS2 inhibitors potently block SARS-CoV-2 and MERS-CoV viral entry and protect human epithelial lung cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021;118(43):e2108728118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2108728118>.
3. Haixia S, Yechun X, Hualiang J. Drug discovery and development targeting the life cycle of SARS-CoV-2. *Fundamental Research*. 2021; 1(2):151-165 <https://doi.org/10.1016/j.fmre.2021.01.013>.
4. Ortega JT, Zambrano JL, Jastrzebska B, Liprandi F, Rangel HR, Pujol FH. Understanding severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 replication to design efficient drug combination therapies. *Intervirology*. 2020;63(1-6):2-9. <https://doi.org/10.1159/000512141>.
5. Frisk-Holmberg M, Bergqvist Y, Englund U. Chloroquine intoxication. *Br J Clin Pharmacol*. 1983;15(4):502-503. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1983.tb01540.x>
6. Inglot AD. Comparison of the antiviral activity in vitro of some non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Gen Virol*. 1969;4(2):203-14. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-4-2-203>.
7. Miller DK, Lenard J. Antihistaminics, local anesthetics, and other amines as antiviral agents. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1981;78(6):3605-3609. <https://doi.org/10.1073/pnas.78.6.3605>
8. Keyaerts E., Vijgen L., Maes P., Neyts J., Ranst M.V. In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2004;323:264-268. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2004.08.085>
9. Keyaerts E., Li S., Vijgen L., Rysman E., Verbeeck J., Van Ranst M. et al. Antiviral activity of chloroquine against human coronavirus OC43 infection in newborn mice. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2009;53:3416-3421. <https://doi.org/10.1128/AAC.01509-08>.
10. Tricou V, Minh NN, Van TP, Lee SJ, Farrar J, Wills B, et al. A randomized controlled trial of chloroquine for the treatment of dengue in Vietnamese adults. *PLoS Neglected Trop. Dis*. 2010;4:e785. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000785>
11. Maheshwari R.K., Srikantan V., Bhartiya D. Chloroquine enhances replication of Semliki Forest virus and encephalomyocarditis virus in mice. *J. Virol*. 1991; 65:992-995
12. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends*. 2020;14(1):72-73
13. Megarbane B. Chloroquine and hydroxychloroquine to treat COVID-19: between hope and caution. *Clin Toxicol (Phila)*. 2021;59(1):70-71. <https://doi.org/10.1080/15563650.2020.1748194>.

14. Carafoli E. Chloroquine and hydroxychloroquine in the prophylaxis and therapy of COVID-19 infection. *Biochem Biophys Res Commun.* 2021; 538:156-162. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.09.128>
15. Chen F, Chan KH, Jiang Y, Kao RY, Lu HT, Fan KW et al. In vitro susceptibility of 10 clinical isolates of SARS coronavirus to selected antiviral compounds. *J Clin Virol.* 2004;31(1):69-75.
16. Chu CM, Cheng VC, Hung IF, Wong MM, Chan KH, Chan KS et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax.* 2004;59(3):252-256.
17. Cao B., Wang Y., Wen D., Liu W., Wang J., Fan G., et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(19):1787-1799. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282>.
18. Wehbe Z, Wehbe M, Itratni R, Pintus G, Zaraket H, Yassine HM, et al. Repurposing ivermectin for COVID-19: Molecular aspects and therapeutic possibilities. *Front Immunol.* 2021;12:663586. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.663586>
19. Wagstaff KM, Sivakumaran H, Heaton SM, Harrich D, Jans DA. Ivermectin is a specific inhibitor of importin  $\alpha/\beta$ -mediated nuclear import able to inhibit replication of HIV-1 and dengue virus. *Biochem J* 2012; 443(3):851–856. 10.1042/BJ20120150
20. Gupta PSS, Biswal S, Panda SK, Ray AK, Rana MK. Binding mechanism and structural insights into the identified protein target of COVID-19 and importin- $\alpha$  with in-vitro effective drug ivermectin. *J Biomol Struct Dyn* 2020; 1-10. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1839564>
21. Ahmed S, Karim MM, Ross AG, Hossain MS, Clemens JD, Sumiya MK, et al. A five-day course of ivermectin for the treatment of COVID-19 may reduce the duration of illness. *Int J Infect Dis* 2020;103:214–216. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.11.191>
22. Rajter JC, Sherman MS, Fatteh N, Vogel F, Sacks J, Rajter JJ. Use of ivermectin is associated with lower mortality in hospitalized patients with coronavirus disease 2019: The ivermectin in COVID nineteen study. *Chest* 2021;159(1):85-92. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.10.009>
23. Rommasi F, Nasiri MJ, Mirsaiedi M. Antiviral drugs proposed for COVID-19: action mechanism and pharmacological data. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25(11):4163-4173. [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_202106\\_26060](https://doi.org/10.26355/eurrev_202106_26060)
24. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. ACTT-1 Study group members. Remdesivir for the treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1813-1826. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007764>.
25. WHO Solidarity Trial Consortium Repurposed antiviral drugs for Covid-19—interim WHO solidarity trial results. *N. Engl. J. Med.* 2021;384, 497–511.
26. Agrawal U, Raju R, Udwardia ZF. Favipiravir: a new and emerging antiviral option in COVID-19. *Med J Armed Forces India* 2020; 76: 370-376.
27. Mishra SK, Tripathi T. One year update on the COVID-19 pandemic: Where are we now? *Acta Trop.* 2021;214:105778. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2020.105778>.
28. Udwardia ZF, Singh P, Barkate H, Patil S, Rangwala S, Pendse A, et al. Efficacy and safety of favipiravir, an oral RNA-dependent RNA polymerase inhibitor, in mild-to-moderate COVID-19: A randomized, comparative, open-label, multicenter, phase 3 clinical trial. *Int J Infect Dis.* 2021;103:62-71. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.11.142>.
29. Kabinger F, Stiller C, Schmitzová J, Dienemann C, Kocic G, Hillen HS, et al. Mechanism of molnupiravir-induced SARS-CoV-2 mutagenesis. *Nat Struct Mol Biol.* 2021;28(9):740-746. <https://doi.org/10.1038/s41594-021-00651-0>.
30. Crotty S, Cameron C, Andino R. Ribavirin's antiviral mechanism of action: lethal mutagenesis? *J. Mol. Med.* 2002;80(2):86–95.
31. Thomas E., Ghany M.G., Liang T.J. Chemotherapy, The application and mechanism of action of ribavirin in therapy of hepatitis C. *J. Antiviral Chem.* 2012;23(1):1–12
32. Hung IF, Lung KC, Tso EY, Liu R, Chung TW, Chu MY, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet.* 2020;395(10238):1695-1704. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31042-4.

# Salus



## POLÍTICA GENERAL DE LA REVISTA NORMAS DE PUBLICACIÓN

### Alcance y Política Editorial

*Salus* es una revista arbitrada de divulgación científica multidisciplinaria editada por la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de Carabobo, Valencia, Venezuela. Su objetivo es propiciar y promover la divulgación de la investigación en el ámbito del conocimiento científico, humanístico y social en los diferentes campos de la investigación básica y/o aplicada en Ciencias de la Salud. La periodicidad anual comprende un volumen que consta de tres números distribuidos gratuitamente y difundidos en línea a través de:

<http://servicio.bc.uc.edu.ve/fcs/index.htm>

<http://miar.ub.edu/issn/1316-7138>

<https://ror.org/05sj7yp62>

<http://salus-online.fcs.uc.edu.ve/>

[@RevistaSalus](https://twitter.com/RevistaSalus) [www.facebook.com/RevistaSalusFCS](https://www.facebook.com/RevistaSalusFCS)

En *Salus* podrán ser publicados los siguientes tipos de trabajos:

**Editorial.** Comunicación escrita por el Editor, miembros del Comité Editorial, o colaboradores por invitación sobre un tópico o aspecto particular de las áreas temáticas de la Revista.

**Tópicos de Actualidad.** Trata temas, hechos de actualidad o episodios de investigación novedosos. El Comité Editorial se reserva el derecho de seleccionar el tema que considere relevante e invitar a expertos o especialistas en la materia seleccionada.

**Artículo Original.** Presenta un estudio inédito, completo y definido con aplicación estricta del método científico.

**Artículo de Revisión.** Trata de un tema de interés general, mediante una revisión actualizada de la bibliografía reciente de los últimos cinco (5) años. Deben ser escritos por especialistas en el campo objeto de la revisión y contener las contribuciones del autor con la discusión del tema revisado. No se aceptarán revisiones que consistan en una descripción bibliográfica sin incluir un análisis.

**Ensayo.** Aborda en detalle un tema relacionado con la ciencia y/o profesión en el área de la salud, pero no está basado en resultados originales propios, por lo que el autor analiza y sustenta su opinión con la bibliografía más relevante, emite su opinión al respecto y concluye resaltando los aportes más significativos en el contexto de su exposición.

### Comité Editorial *Salus*

#### Presidente del Consejo Superior

José Corado  
Facultad de Ciencias de la Salud  
Universidad de Carabobo, Venezuela.

#### Editora

Marisol García de Yeguez  
Facultad de Ciencias de la Salud.  
Universidad de Carabobo, Venezuela.

#### Co-Editor

German González Mago  
Facultad de Ciencias de la Salud.  
Universidad de Carabobo, Venezuela.

#### Asesor Técnico

Milagros Del Valle Espinoza Z  
Facultad de Ciencias de la Salud.  
Universidad de Carabobo, Venezuela.

#### Miembros

Carlos Cesare Callegari Valdiserra  
Universidad del Sur de la Florida.  
Florida, Estados Unidos

Juan Ernesto Ludert

Centro de Investigación y de  
Estudios Avanzados.  
Instituto Politécnico Nacional, México

María Perterguer

Centro Nacional de Microbiología del  
Instituto de Salud Carlos III. Facultad de  
Farmacia Universidad Complutense  
de Madrid, España.

Ángel Fernández

Berta Guevara

Carmen Amarilis Guerra Sánchez  
Gabriela Romero

Harold Wilson Guevara Rivas  
Luis Pérez

Yalitz Aular de González  
Yasmín Rubio

Facultad de Ciencias de la Salud,  
Universidad de Carabobo, Venezuela

#### Colaboradores

Jeannette Silva (Dpto. Idiomas).  
Mayra Rebolledo (Webmaster).

#### Correctores de redacción y estilo

Jeannette Silva  
Ricardo Montoreano.

#### Árbitros

Miembros del personal docente y  
de investigación de la Universidad  
de Carabobo y otras instituciones  
de educación superior nacionales  
e internacionales.

#### Asesores nacionales

Aldo Reigosa  
Centro de Investigaciones Médicas  
y Biotecnológicas de la Universidad  
de Carabobo (CIMBUC). Facultad de  
Ciencias de la Salud, Venezuela

Cruz Manuel Aguilar  
Centro de Investigaciones en  
Enfermedades Tropicales (CIET),  
Facultad de Ciencias de la Salud,  
Universidad de Carabobo, Venezuela

Esmeralda Vizzi  
Laboratorio de Biología de Virus,  
Instituto Venezolano de Investigaciones  
Científicas, Venezuela

Julio González  
Laboratorio de Investigación del  
Postgrado Escuela de Bioanálisis (LIPEB),  
Dpto. Clínico de Bioanálisis.

Escuela de Bioanálisis. Facultad de  
Ciencias de la Salud, Universidad de  
Carabobo, Venezuela

Manuel Velasco  
Unidad de Farmacología Clínica,  
Escuela Medicina José María Vargas,  
Universidad Central de Venezuela,  
Venezuela

Nelina Ruiz-Fernández  
Departamento de Morfofisiopatología,  
Escuela de Bioanálisis,  
Facultad de Ciencias de la Salud,  
Universidad de Carabobo, Venezuela

#### Asesores internacionales

Antonio Eblen  
Laboratorio de Neurofisiología  
Traslacional, Facultad de Medicina  
Universidad Diego Portales,  
Santiago, Chile

Diamela Carías  
Universidad del Desarrollo, Chile.  
Universidad Simón Bolívar, Venezuela

Lucianna Vaccaro Muñoz  
Unidad de Parasitología e Inmunología.  
Facultad de Farmacia.

Universidad San Pablo CEU, España  
María del Pilar Navarro  
Universidad Científica del Sur, Perú  
Michael Parkhouse

Infections & Immunity Group,  
Instituto Gulbenkian de Ciencia, Portugal  
Nelson Orta Sibú

Profesor Visitante Hospital General  
Universitario Asesor de publicaciones  
médicas, Dpto. de Pediatría, Hospital de  
Gandia. Valencia. España

**Comunicación breve.** Expone resultados pre- liminares, modificaciones a técnicas, métodos o procedimientos. Estas comunicaciones no deben representar la publicación preliminar de informes completos que estén en preparación. Un breve resumen inicial debe incluir los fundamentos, los hallazgos principales y la conclusión.

**Caso Clínico.** Describe patologías nuevas, poco frecuentes o de difícil diagnóstico y tratamiento. Deben incluir la descripción del caso, seguida de una discusión con el soporte bibliográfico correspondiente.

**Honor a Quien Honor Merece.** Reseña la vida y obra de una persona o institución de relevancia en las ciencias biomédicas.

**Cartas al Editor.** Sobre comentarios, opiniones, preguntas o críticas a los artículos de la última edición de la revista. Debe acompañarse de una carta al Comité Editorial, suscrita por el autor de la comunicación y ser enviada al Editor de *Salus*, a través de la dirección: [salus@uc.edu.ve](mailto:salus@uc.edu.ve)

**Derechos de Autor.** *Salus* utiliza las licencias y herramientas de Creative Commons (<https://creativecommons.org/licenses/>), la cual permite a los autores y a la Revista conservar los derechos de autor mientras aprueba que otros copien, distribuyan y hagan algunos usos de su trabajo sin fines comerciales, siempre que se les dé todo el crédito como creadores.



## INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

Los manuscritos deben ser claros, concisos, redactados en forma impersonal, empleando el procesador de texto Word y exactos en el uso idiomático del lenguaje especializado. Para el estilo, formato, calidad, claridad y uniformidad de la información contenida en los manuscritos, se recomienda a los autores adherirse a las normas contenidas en: “Requisitos de Uniformidad para Manuscritos Presentados a Revistas Biomédicas”, Estilo Vancouver (<http://www.bvs.hn/Curso/vancouver/vancouver.pdf>), y al Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas ([www.icmje.org/](http://www.icmje.org/))

Además, los autores deben ajustarse a las normas de estilo especificadas por la revista que se adecuen a los de uniformidad arriba citada. Las opiniones, ideas o sugerencia son de exclusiva responsabilidad de los autores firmantes de los trabajos o de cualquier otra forma de publicación. *Salus*, se compromete a publicar los trabajos que cumplan con disposiciones de Helsinki o similares, disponibles en: <https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>

Identificación de la integridad de la investigación según la Declaración de Singapur.

Exigencia de presentación del dictamen del comité de ética reconocido por el Autoridad Sanitaria o Consejo Nacional de Salud (u órgano similar) de cada país para estudios de experimentación humana y animal.

Exigencia de registro de ensayos clínicos en los Proveedores de Datos de la Plataforma de registros internacionales de ensayos clínicos de la OMS (del inglés

ICTRP), Registro Brasileiro de Ensayos Clínicos (ReBEC) u otros similares.

El nombre de la base de datos, sigla y/o número del ensayo clínico deben constar al final del resumen del artículo

Exigencia de registro de las revisiones sistemáticas en la base Prospero (International Prospective Register of Systematic Reviews) preferentemente antes que los procedimientos de aplicación de criterios de elegibilidad sean iniciados. El número de registro en la base al final del resumen del artículo y en el área de material y métodos; o Instrucción sobre depósito de datos de investigación en repositorios de datos abiertos en acceso abierto siguiendo los estándares que garantizan la autoría, uso y cita de los datos.

## Requisitos para la consignación de publicaciones a la Revista:

Los manuscritos sometidos a evaluación para publicación deben ir acompañados de:

1. Solicitud de publicación y constancia de participación firmada por cada uno de los autores.

2. Listado de recaudos exigidos para la recepción y publicación de los trabajos, disponibles en: [http://salus-online.fcs.uc.edu.ve/requisitos\\_salus.pdf](http://salus-online.fcs.uc.edu.ve/requisitos_salus.pdf) firmado por el autor de correspondencia y otros documentos necesarios para la reproducción y publicación en *Salus*.

El idioma principal es el castellano y secundariamente el inglés.

Para lograr uniformidad en la organización y contenido de los artículos a publicarse, los autores deberán cumplir con los siguientes requisitos:

1. Enviar ejemplar del trabajo en hojas tamaño carta; los márgenes superior, inferior y derecho de 2,5 cm. y margen izquierdo de 3 cm.; numeración de páginas en el margen superior derecho, fuente Arial de 12 puntos e interlineado doble (excepto el Resumen y las Referencias, que van a interlineado sencillo). El texto se realizará sin sangría, con títulos centrados en mayúscula y negrita y cada apartado escrito en forma continua. Se podrán incluir subtítulos cuando sea necesario. Para otro tipo de presentación se deberá consultar al Comité Editorial.

2. Enviar versión electrónica, identificado con el título corto del trabajo, el autor de correspondencia y la fecha. También se incluirá en un archivo aparte, las figuras y las tablas.

3. La extensión máxima permitida dependerá del tipo de trabajo:

**Artículo Original, Artículo de Revisión y Ensayo:** máximo de 25 páginas, con un máximo de 6 tablas y/o figuras. **Comunicación breve y Caso Clínico:** máximo 10 páginas, con un máximo de 3 figuras o tablas. **Honor**

**a Quien Honor Merece**, máx. 5 páginas. **Tópicos de Actualidad y Cartas al Editor**, máximo 2 páginas.

4. El orden y estructura de un Artículo original (trabajos experimentales) será el siguiente: Título, título corto o titulillo, resumen/palabras clave en español, título en inglés, resumen (abstract) / palabras clave (keywords) en inglés, introducción, materiales y métodos, resultados, discusión (resultados y discusión van por separados, es decir, en secciones apartes cada uno), agradecimientos (opcional), financiamiento (opcional), referencias bibliográficas. (los enlaces deben estar activos, debe mantenerse la misma estructura en todas las citas de las publicaciones del mismo tipo: sea libro, revista, etc.).

En la primera página se deberá indicar: El **Título** del trabajo (en minúscula, negrita, conciso, que no exceda de 90 caracteres); Nombre y apellido de los autores (en minúscula, negrita y cursiva, sin título, ni grado académico); Institución(es) de adscripción de los autores que incluya ciudad y país, indicando con números consecutivos las correspondientes a los diferentes autores incluyendo el ORCID de cada uno de los autores; Autor de correspondencia del artículo con dirección electrónica y número de teléfono o celular; Título corto (3-6 palabras) que sirva para identificar el trabajo.

En la segunda página se incluirá: Título, Resumen y palabras clave en español y en inglés, sin incluir los nombres de los autores.

**Resumen.** Estructurado, debe indicar el propósito del estudio, los procedimientos básicos, los hallazgos más relevantes y las conclusiones principales. Debe expresar los objetivos, metodología, resultados y discusión. No debe contener abreviaturas ni referencias, debe ser estructurado (Introducción, Métodos, Resultados y Discusión), con una extensión máxima de 300 palabras y de 3 a 6 palabras clave. Debe ser escrito en español e inglés, incluyendo el título. Para las palabras clave en español se recomienda la utilización de los Descriptores en Ciencias de la Salud DeCS de BIREME, disponible en: <http://decs.bvs.br/E/homepage.htm>. Para seleccionar las palabras clave en inglés se recomienda la utilización de los términos del Medical Subject Headings (MeSH) disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>

**Introducción.** Debe resumir antecedentes, fundamentos y objetivos del estudio haciendo referencias breves al tema. No incluya datos o conclusiones del trabajo que está informando.

**Materiales y métodos.** Describe el tipo de estudio, población, características de la muestra, o en caso de estudios cualitativos, los métodos o pruebas utilizadas, metodología e instrumentos de recolección de la información. Se indicarán los criterios éticos, métodos experimentales o estadísticos. Identifica químicos, fármacos y equipos (reseñando el fabricante), empleando las unidades de medidas del Sistema Internacional (SI)

([http://es.wikipedia.org/wiki/Unidades\\_derivadas\\_del\\_SI](http://es.wikipedia.org/wiki/Unidades_derivadas_del_SI)) con sus abreviaturas y cuando se empleen fórmulas se diagramarán en una línea (ej:  $m/s^2 = m \cdot s^{-2}$ ). Así, el símbolo M (molar) debe reemplazarse por mol/L o mol.L-1 y mM será mmol/L.

**Resultados.** Presentados en pretérito siguiendo un orden lógico en texto, tablas y figuras. No debe repetirse en el texto la información contenida en las tablas o figuras. Se deben destacar sólo las observaciones más relevantes. Se adoptarán las directrices y guías internacionales para la presentación de resultados de investigación para cada tipo de estudio, según la recomendación de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y de la red EQUATOR (Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research):

- Ensayo clínico controlado aleatorio - CONSORT
- Estudios observacionales - STROBE
- Estudios diagnósticos/pronósticos - STARD o TRIPOD
- Revisiones sistemáticas y metaanálisis - PRISMA o MOOSE
- Protocolos de estudios - SPIRIT o PRISMA-P
- Informes de casos - CARE
- Protocolos/guías de práctica clínica - AGREE o RIGHT
- Estudios cualitativos - COREQ (checklist) o SRQR
- Estudios preclínicos en animales - ARRIVE
- Estudios de mejora de la calidad - SQUIRE
- Evaluación económica – CHEERS

**Tablas.** Insertadas en el lugar del texto que corresponda, con títulos breves ubicados en la parte superior de la misma, numeradas consecutivamente en números arábigos y que no dupliquen material del texto. Las tablas no deben llevar líneas verticales para separar las columnas. Las notas referentes a lo expresado en el cuerpo de la tabla deben ser incorporadas al final de la misma, colocando los símbolos correspondientes. No se debe usar la barra espaciadora, ni tabs. Colocar comas en los decimales si el artículo está escrito en español o puntos si está en inglés. Anexar en un archivo aparte dedicado a las tablas.

**Figuras.** Numeradas en arábigos y una por página. Enviadas preferiblemente en formato electrónico deben contener una leyenda donde se incluya el número de la figura (Fig. —) y suficiente información que permita su interpretación sin recurrir al texto.

**Fotografías.** Con contraste adecuado para su reproducción, deben incluirse en el texto y enviarse en original y dos copias, con título corto y explicativo en sí mismo. Identificando: la figura, el primer autor y la ubicación en el texto, indicando con una equis “x”, el ángulo superior derecho real de la figura. Las explicaciones deberán ser incluidas en la leyenda al pie de figura para facilitar la comprensión sin

necesidad de recurrir a la lectura del texto. Cuando se trate de originales debe colocarse la licencia Creative Commons el apellido, nombre del autor y año.

Cuando se envíen figuras o fotografías digitales, éstas deben conservar el archivo fuente original (formato jpg, gif, tiff). Las figuras deben tener al menos 1200 dpi de resolución y las fotografías, 300 dpi. Anexar un archivo aparte dedicado a las figuras.

**Fuentes.** Se entiende que las figuras y tablas son originales del trabajo. Sólo en caso de ser tomadas de otra fuente, deberá indicarse la referencia.

**Discusión.** Consiste en la interpretación de los resultados, destaca los hallazgos nuevos y relevantes del estudio y las conclusiones que se derivan de ellos, fundamentadas de acuerdo a los objetivos del estudio. Se debe evitar repetir la información detallada en la Introducción, Materiales y Métodos y Resultados. Relacione los hallazgos con otros estudios publicados. Puede incluir recomendaciones y sugerencias para investigaciones futuras.

**Agradecimientos** (Opcional). Especifican las colaboraciones de personas que no justifiquen la aparición como autores o las contribuciones intelectuales como asesoría, revisión crítica del trabajo, recolección de datos, entre otros.

**Financiamiento** (Opcional) Especifican las colaboraciones de personas que no justifiquen la aparición como autores o las contribuciones intelectuales como asesoría, revisión crítica del trabajo, recolección de datos, etc. Indicar las fuentes de financiación de la investigación (aunque los artículos no hayan sido financiados, esta información deberá estar presente).

Declaración formal de si existen o no posibles conflictos de intereses al realizar y comunicarla investigación en todos los artículos.

**Referencias Bibliográficas.** Presentadas según las Normas de Vancouver, disponibles en: <http://www.bvs.hn/Curso/vancouver/vancouver.pdf>, Sólo se aceptarán las citas para reforzar o apoyar una idea o hallazgo. La enumeración se realizará en orden correlativo según su aparición por primera vez en el texto y se identificará mediante números arábigos entre paréntesis. Evitar las citas de resúmenes de congresos, comunicaciones personales o trabajos enviados a publicación.

**Artículo en Revistas:** Apellido e inicial (es) de los primeros seis autores y, si son más, añadir la expresión “et al”; título completo del artículo, utilizando mayúscula sólo para la primera letra de la palabra inicial; nombre abreviado de la revista según indicaciones del Index Medicus (<http://www.nlm.nih.gov>); año de publicación seguido de (:), volumen seguido de (:), números de las páginas (inicial-final), separadas por un guión. Ejemplo: Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased

risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med.* 1996; 124:980-998.

**Libros y otras monografías:** Apellido e inicial (es) de los autores; título del trabajo; apellido e inicial (es) de los editores; título del libro; edición; editorial; ciudad donde la obra fue publicada; año; páginas citadas (inicial-final). Ejemplo: Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. En: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. 2nd ed. Raven Press. New York 1995; p.465-478.

**Capítulos de libros:** Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. En: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. The genetic basis of human cancer. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

**Tesis:** González GG. Epidemiología molecular de virus entéricos en niños con diarrea aguda. [Tesis doctoral]. Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC); 2008.

**Memorias de Congresos:** Cárdenas E, Peñalosa S, Urdaneta R, Bonfante-Garrido R. Un estudio seroepidemiológico de la toxoplasmosis en áreas rurales del estado Lara, Venezuela (Resumen). Memorias del XIV Congreso Latinoamericano de Parasitología, 1999. Acapulco, México. p 21.

**Página principal en un sitio Web:** Sólo se recomiendan cuando proceden de alguna agencia gubernamental o de organización internacional de prestigio. Debe incluirse: nombre del autor u organización, título del documento, dirección URL (página web) y fecha de la consulta. Ejemplo: National Institute of Health Consensus Development Conference Statement, 1995. Physical Activity and Cardiovascular Health. Disponible en: <https://consensus.nih.gov/1995/1995activitycardiovascularhealth101html.htm> <http://www.medscape.com/govNIM/1999/guideline/NIM-card/NIH-card-toc.html>. (Acceso 22 de febrero 2021).

**Comunicaciones personales:** debe acompañarse de una carta al Comité Editorial suscrita por el autor de la comunicación.

#### **Envío de artículos y correspondencia:**

Los manuscritos deben ser enviados vía internet, a través de la dirección: [salus@uc.edu.ve](mailto:salus@uc.edu.ve) o entregados en la Dirección-Editorial de la Revista *Salus*: Universidad de Carabobo, Facultad de Ciencias de la Salud, Área Básica de Medicina, Dirección de Investigación y Producción Intelectual, Oficina de *Salus*. (Al frente de la Escuela de Ingeniería Química), Naguanagua. Estado Carabobo-Venezuela.

**Sistema de Arbitraje.** Todas las solicitudes de publicación serán sometidas a evaluación por parte del Comité Editorial (arbitraje rápido), a objeto de verificar si se ajusta a las Instrucciones para los Autores. Los manuscritos que

no cumplan con los propósitos y estándares de calidad de *Salus*, serán devueltos a los autores. Las opiniones de los árbitros, así como la autoría de los trabajos, serán estrictamente confidenciales (proceso de arbitraje doble ciego). El Comité Editorial designará dos (2) o más árbitros expertos en el área correspondiente, quienes dispondrán de un lapso no mayor a 30 días para la consignación de la evaluación. Los autores están invitados a proponer a otros investigadores como evaluadores, los cuales podrán formar parte del banco de árbitros de la Revista. Una vez recibida la consignación de las evaluaciones, el Comité Editorial procederá a la revisión de los veredictos. El(los) autor(es) sólo podrán hacer las correcciones recomendadas por los árbitros o el Comité Editorial.

*Salus*, publica el texto completo de la revista en versión electrónica en: <http://servicio.bc.uc.edu.ve/fcs/index.htm>

Para los aspectos de estilo no previstos en este instructivo, el Comité Editorial aceptará los señalados en las "Recomendaciones para la preparación, presentación, edición y publicación de trabajos académicos en revistas médicas" disponible en: (<http://www.icmje.org/recommendations/translations/spanish2016.pdf>) y recomienda revisar el último número de la revista *Salus* a los fines de facilitar la preparación del manuscrito.

El Comité Editorial se reserva el derecho de aceptar o rechazar los manuscritos recibidos y realizar las correcciones editoriales que estime necesarias; en dicho caso, informará al autor (es) al respecto, justificando el rechazo de la publicación o la necesidad de realizar dichos cambios, en beneficio de la publicación como es de la política editorial de la revista. La Revista *Salus* no se hace responsable ni solidario con los juicios emitidos por los autores de los trabajos que en definitiva se autoricen publicar.

#### **Declaración de interés**

Hace referencia a cualquier compromiso que cada autor o colaborador posee, que puedan influir en la investigación, o en la presentación de los resultados del mismo, o que las instituciones financiadas puedan interferir en el desarrollo de la investigación o publicación de los resultados de modo que estos estén de acuerdo a los intereses de la misma.

Editores, autores y árbitros tienen la responsabilidad de comunicar si existe conflicto de intereses respecto a una publicación cuando estos pueden afectar a su capacidad para revisar el original con objetividad.

El Comité Editorial de *Salus* solicita a los árbitros una declaración acerca de los conflictos de intereses que pudieran tener en la revisión de los trabajos asignados. Asimismo, los autores deben proporcionar a *Salus* información sobre (por ejemplo, la propiedad de la patente, propiedad de acciones, consultorías, honorarios por conferencias), los intereses financieros personales, políticos, intelectuales o religiosos relacionados con el área de investigación o discusión.

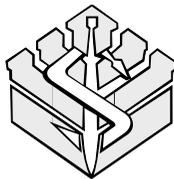
#### **Política de plagio**

Los manuscritos aprobados para su publicación podrían ser sometidos a un detector de plagio online de libre acceso.

El Comité Editorial y los lectores de *Salus* tienen derecho a esperar que el trabajo presentado es original del autor y respeta la propiedad intelectual, que no ha sido plagiado y que no infringe el derecho de autor tanto en las imágenes como en el texto. Se solicita a los autores que declaren que el trabajo presentado es el original y que poseen los derechos morales sobre el mismo.

En caso de que el comité Editorial de *Salus* tenga evidencias firmes de que existe plagio, se pondrán en contacto con los autores del trabajo para aclarar las circunstancias. Si los autores son encontrados culpables de plagio, el Editor de la revista en el cual fue publicado el artículo original plagiado y los autores del artículo plagiado serán informados.

*Salus* publicará una retractación oficial del trabajo. La versión electrónica del artículo será retirado y *Salus* no publicará ningún otro artículo de los autores involucrados en el plagio por un periodo de 6 años.



## GENERAL POLICIES AND PUBLICATION NORMS

### Extent and Editorial Policy

*Salus* is a multidisciplinary scientific journal with arbitration published by the Faculty of Health Sciences of the University of Carabobo, Valencia, Venezuela. It aims at promoting scientific, humanistic and social research in the various fields of basic and/or applied investigation. It has a yearly periodicity with three issues free of cost and published on line in the following sites:

<http://servicio.bc.uc.edu.ve/fcs/index.htm>

<http://miar.ub.edu/issn/1316-7138>

<https://ror.org/05sj7yp62>

<http://salus-online.fcs.uc.edu.ve/>

[@RevistaSalus](https://twitter.com/RevistaSalus) [www.facebook.com/RevistaSalusFCS](https://www.facebook.com/RevistaSalusFCS)

The following types of articles can be published in *Salus*:

**Editorial.** Communication authored by the Editor, members of the Editorial Committee, or invited collaborators on a topic or specific area of the themes dealt with in the Journal.

**Current Topics.** It deals with current facts or novel research. The Editorial Committee holds the right to select a relevant theme, and invite experts or specialists in the chosen topic.

**Original Article.** It presents an unpublished complete and definite work done with strict adherence to the scientific method.

**Review Article.** It deals with a general interest topic, through an updated bibliographic review of the last five (5) years. It should be written by specialists in the field and include a discussion by the author on the reviewed topic. Reviews consisting of a mere bibliographical description lacking an analysis by the author will not be accepted.

**Essay.** It consists of a detailed discussion of a topic related to science and/or to health-allied professions, which is not based on original results, but rather the author relies on relevant bibliography for his/her opinions, and concludes by highlighting the most significant contributions within the context under discussion.

**Brief Communication.** It presents preliminary results, modifications to techniques, methods or procedures. This type of writing should not present a preliminary publication of not completed full reports. A short summary must include the fundamentals, the main findings and the conclusion.

### Editorial Board *Salus*

#### Dean - President of the Higher Council

José Corado  
Faculty of Health Sciences of the  
University of Carabobo, Venezuela.

#### Editor

Marisol García de Yeguez  
Faculty of Health Sciences of the  
University of Carabobo, Venezuela.

#### Co-Editor

German González Mago  
Faculty of Health Sciences of the  
University of Carabobo, Venezuela.

#### Technical Advisor

Milagros Del Valle Espinoza Z  
Faculty of Health Sciences of the  
University of Carabobo, Venezuela.

#### Members

Carlos Cesare Callegari Valdiserra  
University of South Florida.  
Florida, United States

Juan Ernesto Ludert  
Centro de Investigación y de  
Estudios Avanzados.  
Instituto Politécnico Nacional. México

María Perterguer  
National Center for Microbiology of the  
Health Institute "Carlos III". Pharmacy  
Faculty. Complutense University  
Madrid, España.

Ángel Fernández  
Berta Guevara  
Carmen Amarilis Guerra Sánchez  
Gabriela Romero

Harold Wilson Guevara Rivas  
Luis Pérez  
Yalitza Aular de González  
Yasmin Rubio  
Faculty of Health Sciences of the  
University of Carabobo, Venezuela.

#### Collaborators

Jeannette Silva (Languages Dep).  
Mayra Rebolledo (Webmaster).

#### Style and Writing Editors

Jeannette Silva  
Ricardo Montoreano.

#### Reviewers

Faculty and research member of the  
Carabobo University and other  
higher educations institutions.

#### National advisers

Aldo Reigosa  
CIMBUC.  
Faculty of Health Sciences of the  
University of Carabobo, Venezuela.

Cruz Manuel Aguilar  
CIET  
Faculty of Health Sciences of the  
University of Carabobo, Venezuela.

#### Esmeralda Vizzi

IVIC, Venezuela

#### Julio González

LIPEB

Clinical department of Bioanalysis.  
Faculty of Health Sciences of the  
University of Carabobo, Venezuela.

#### Manuel Velasco

Clinical pharmacology unit,  
Medicine School "José María Vargas",  
Central University of Venezuela.  
Venezuela

Nelina Ruiz-Fernández  
Dep Morfopsiopatología,  
School of Bioanalysis. Faculty of Health  
Sciences of the University of Carabobo,  
Venezuela.

#### International advisers

Antonio Eblen  
Translational Neurophysiology Laboratory,  
Faculty of Medicine  
Diego Portales University,  
Santiago, Chile

Diamele Carías  
UDD, Chile.  
Simón Bolívar University, Venezuela

Lucianna Vaccaro Muñoz  
Parasitology and Immunology Unit.  
Pharmacy faculty.  
San Pablo University CEU, España

María del Pilar Navarro  
UCSUR, Perú

Michael Parkhouse  
Infections & Immunity Group,  
Gulbenkian science institute, Portugal

Nelson Orta Sibú  
Visiting Professor,  
General University Hospital.  
Medical Publications Advisor, Pediatric  
department, Gandia Hospital.  
Valencia. España.

**Clinical Case.** It describes new, infrequent pathologies or those difficult to diagnose or treat. It should include a case description, followed by a discussion with its bibliographic support.

**Honor to Whom Honor is Due.** It depicts the life and work of a person or institution of relevance in the biomedical sciences.

**Letters to the Editor.** Letters containing comments, opinions, questions or criticism about articles in the previous issue of the Journal. These should be accompanied by a letter addressed to the Editorial Committee, and signed by the author of such letter, and sent to the Editor of *Salus* to [salus@uc.edu.ve](mailto:salus@uc.edu.ve)

**Copyright:** *Salus* uses licenses and tools of Creative Commons (<https://creativecommons.org/licenses/>), which allow the authors and the Journal to keep copyright while permitting others to copy, distribute and make some non-profit use of their work, provided they are acknowledged as creators.



## INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Writing should be clear, concise, using impersonal language and passive voice, with the help of the Wordtext processor; with a correct use of specialized language. For style, format, quality, clarity and uniformity of the information, authors are advised to follow the guidelines of "Vancouver Style Referencing and Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" (<http://www.bvs.hn/Curso/vancouver/vancouver.pdf>), and of the International Committee of Medical Journal Editors ([www.icmje.org/](http://www.icmje.org/))

Additionally, authors should comply with the norms of style specified by the journal in line with those of the above mentioned uniformity guidelines. Authors of any publication in the journal hold exclusive responsibility for their opinions, ideas or suggestions. *Salus* is committed to publish all papers that comply with the Declaration of Helsinki, or the like, found in <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>

The Singapore Statement of Research Integrity

Presentation of approval of the ethics committee recognized by the National Health Authority of the National Health Council (or similar office) of each country for medical research involving human or animal subjects. Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC), or the like, is required

The name of the database, letter-code and/or number of the clinical assay should appear under the abstract of the paper.

Systematic reviews in the Prospero base (International Prospective Register of Systematic Reviews) preferably before starting procedures for the application of eligibility criteria. The registry number should appear at the bottom, under the abstract and in the material and methods section;

or instruction on the research data storage in open data repositories following the standards that safeguard data authorship, use and citation.

## Requirements for submission of publications to the Journal:

Papers submitted for evaluation to be published should include:

1. Request for publication and statement of participation signed by each of the authors.
2. A list of the attachments required for the reception and publication of the papers, found in [http://salus-online.fcs.uc.edu.ve/requisitos\\_salus.pdf](http://salus-online.fcs.uc.edu.ve/requisitos_salus.pdf) signed by the author of the letter, and other documents needed for its reproduction and publication in *Salus*.

Spanish is the main language and English the secondary one.

For the sake of uniformity in the organization and content of the papers, the author should comply with the following requirements:

1. Submit one copy of the work in letter size paper; top, bottom and right margins of 2.5 cm, left margin of 3 cm; page numbering on top right margin; font Arial 12; double line spacing (except Abstract and References with single spacing). The text with no indentation, centered titles in bold uppercase; and each section in a continuous prose. Subtitles may be included when needed. The Editorial Committee should be consulted for a different presentation.
2. The electronic version should be submitted, using the short title of the paper, the author of the communication and the date. Figures and tables will be enclosed in a separate file.
3. Maximum length will depend on the type of work

**Original Article, Review and Essay Article:** upper limit of 25 pages, with a maximum of 6 tables and/or figures.

**Brief Communication and Clinical Case:** upper limit of 10 pages, with a maximum of 3 figures or tables.

**Honor to Whom Honor is Due:** upper limit of 5 pages. **Current Topics and Letters to the Editor:** upper limit of 2 pages.

4. The order and structure of an original article (experimental works) will be as follows: Title in Spanish, short title, abstract/keywords in Spanish, title in English, abstract, keywords in English, introduction, materials and methods, results, discussion (results and discussion are each in separate sections), acknowledgments (optional), financial support (optional), bibliographical references (links must be active; the same structure should be used in all citations of publications of the same type: i.e. book, journal, etc.).

The first page should have the **Title** of the paper (bold lowercase, concise, with an upper limit of 90 characters), First and last name of the authors (bold lowercase, and italics, without the title or academic degree), Institution(s) of adscription of authors, city and country, presenting in consecutive number those of the various authors, including ORCID of each. The name of the signee of the submission letter, electronic address and phone number; short title of work (3-6 words) for identification purposes.

The second page will include Title, Abstract and keywords in Spanish and English, omitting the name of the authors.

**Abstract.** It should indicate the purpose of the study, basic procedures, most relevant findings and the main conclusions. It should state the objectives, methodology, results, and discussion. Abbreviations or references are not allowed. It should be structured (Introduction, Methods, Results and Discussion), with an upper limit of 300 words and 3 to 6 keywords. It should be written both in Spanish and English, including the title. For keywords in Spanish the BIREME Descriptors for Health Sciences is recommended, available in <http://decs.bvs.br/E/homepage.htm>. For keywords in English a suggested resource is the terminology of the Medical Subject Headings (MeSH) available in : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>

**Introduction.** It should include a summary of the background, theoretical bases and objectives of the study, with brief references to the topic. Data or conclusions are not included.

**Materials and methods.** This section describes the type of study, population, characteristics of the sample or, in qualitative studies, methods or tests used, data collection methodology and tools. Ethical criteria, experimental or statistical methods should be mentioned. Chemical and pharmacological components and equipments should be indicated (naming the manufacturer). The International System of Units (IS) should be used ([https://en.wikipedia.org/wiki/International\\_System\\_of\\_Units](https://en.wikipedia.org/wiki/International_System_of_Units)) and its abbreviations. Formulas should be drawn in a line (e.g.  $m/s^2 = m \cdot s^{-2}$ ). Thus, the symbol M (molar) should be replaced by mol/L or mol.L<sup>-1</sup> and mM will be mmol/L.

**Results.** They should be written in past tense, following a logical order in the text, tables and figures. The information presented in tables or charts should not be repeated in the text. Only the most relevant observations should be mentioned. The presentations of results for each type of study should follow the guidelines of the Panamerican Health Organization (PHO) and the EQUATOR network (Enhancing the QUALity and Transparency of health Research):

- Random controlled clinical trial - CONSORT
- Observational studies - STROBE
- Diagnostic/prognostic studies - STARD or TRIPOD
- Systematic Reviews and meta-analysis - PRISMA or MOOSE

- Study Protocols - SPIRIT or PRISMA-P
- Case Reports - CARE
- Clinical Practice Protocols/guides - AGREE or RIGHT
- Qualitative Studies - COREQ (checklist) or SRQR
- Preclinical Studies in animals - ARRIVE
- Quality Improvement Studies - SQUIRE
- Economic Evaluation – CHEERS

**Tables.** Should be inserted in the corresponding place in the text, with short titles placed in the upper part, using arabic numerals in consecutive order. This information should not repeat material mentioned in the text. Columns in tables should not have separating vertical lines. Descriptive notes about the information in the table should appear at the bottom, with the corresponding symbols. No tabs or space bars should be used. Decimal points are separated by a comma (,) in Spanish, and by a full stop (.) in English. Tables should be attached in a separate file.

**Figures.** They should be presented one per page using arabic numerals. Preferably, they should be sent in electronic format. Each figure should include a descriptive legend indicating its number (Fig \_\_), and sufficient information for interpretation without resorting to the text.

**Photographs.** An adequate contrast is needed to allow reproduction. They should be included in the text. An original and two copies are required, with a short self-explanatory title. Figure identification, first author and location in the text will be mentioned, and the top right angle of the figure should be marked with an "x". The legend at the bottom should contain the necessary information for independent interpretation, without resorting to the text. In case of original photographs, the Creative Commons license, as well as the last and first name of the author and the year should be indicated.

In case of digital figures or photographs, they should keep the original format (jpg, gif, tiff). Figures should have a resolution of at least 1200 dpi, and photographs at least 300 dpi. Figures should be sent in a separate file.

**Sources.** It is understood that both figures and tables are original of the study. When taken from another source, the reference should be indicated.

**Discussion.** Its purpose is to interpret the results, and to highlight the significance of new and relevant findings of the study and the conclusions derived from them, in accordance with the objectives of the study. Information presented in the Introduction, Materials and Methods, and Results should not be repeated. Findings should be related with other published studies. Recommendations and suggestions for future investigations are accepted.

**Acknowledgments** (optional). A statement mentioning collaborators that are not considered authors, as well as

intellectual contributions such as scientific advice, critical revision of the paper, data collection, etc.

**Funding** (optional). Funding sources of the research should be mentioned (this information needs to be included even when papers have no funding)

A formal statement is needed with regard to whether or not there could be any conflicts of interest when carrying out and communicating the research.

**Bibliographic References.** Vancouver guidelines should be followed, available in <http://www.bvs.hn/Curso/vancouver/vancouver.pdf>. Citations will only be accepted to reinforce or support an idea or finding. Consecutive numbering will be used starting from the first time a citation appears, using arabic numbers in parenthesis. Citations of abstracts from Conferences, personal communications or papers sent for publication should be avoided.

*Journal Article:* Last name and initials of the first six authors; use "et al" when more than six. Full title of the article, capitalizing only the first letter of the first word, short name of the journal, following guidelines of IndexMedicus (<http://www.nlm.nih.gov>); year of publication followed by semicolon (;), number of the pages (first - last) separated by a hyphen; e.g. Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. *Ann InternMed.* 1996; 124:980-998.

*Books and other monographs:* Last name and initials of the authors; title of the paper; last name and initials of the editors; title of the book; edition; editorial house; city of publication; year, citd pages (initial-final. E.g. Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. En: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. 2nd ed. Raven Press. New York 1995; p.465-478.

*Chapter of books:* Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. En: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. The genetic basis of human cancer. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

*Thesis:* González GG. Molecular epidemiology of enteric viruses in children with acute diarrhea. [doctoral thesis]. Venezuelan Institute of Scientific Research (IVIC), 2008.

*Conference Proceedings:* Cárdenas E, Peñaloza S, Urdaneta R, Bonfante-Garrido R. Un estudio seroepidemiológico de la toxoplasmosis en áreas rurales del estado Lara, Venezuela (Resumen). Memorias del XIV Congreso Latinoamericano de Parasitología, 1999. Acapulco, México. p 21.

*Main page of a Web site:* They are recommended only in case of a government agency or a prestigious international organization. It should include: name of the author or organization, title of the document, URL address (web page)

and date of the consultation. E.g. National Institute of Health Consensus Development Conference Statement, 1995. Physical Activity and Cardiovascular Health. Available in: <https://consensus.nih.gov/1995/1995activitycardiovascularhealth101html.htm> <http://www.medscape.com/govNIM/1999/guideline/NIM-card/NIH-card-toc.html>. (February 22, 2021).

*Personal communications:* A letter to the Editorial Committee signed by the author of the communication should be attached.

*Submission of papers and correspondence.* Papers should be submitted by internet to [salus@uc.edu.ve](mailto:salus@uc.edu.ve) or delivered to the *Salus* Editorial Address: Universidad de Carabobo, Facultad de Ciencias de la Salud, Area Básica de Medicina, Dirección de Investigación y Producción Intelectual, Oficina de *Salus*. (Al frente de la Escuela de Ingeniería Química), Naguanagua. Estado Carabobo- Venezuela.

**Arbitration system.** All requests for publication will be subject to evaluation by the Editorial Committee (quick arbitration), in order to verify whether they comply with the Instructions for the Authors. Papers not meeting the purposes and quality standards of *Salus* will be returned to the authors. The arbiters' opinions as well as the authorship of the papers will be kept under strict confidentiality (double-blind arbitration process).

The Editorial Committee will appoint two (2) or more expert arbiters in the corresponding field, who will have a period with an upper limit of 30 days to submit the evaluation. Authors are welcome to propose other researchers as evaluators, who could be included as members of the pool of arbiters of the Journal. Once the evaluations are submitted, the Editorial Committee will review the verdicts. Only the corrections suggested by the arbiters or the Editorial Committee will be accepted.

*Salus* publishes the electronic version of the full text in <http://servicio.bc.uc.edu.ve/fcs/index.htm>

The style aspects not included in these guidelines will be those found in <http://www.icmje.org/recommendations/translations/spanish2016.pdf> or the web site of the ICJME: <http://www.icmje.org/recommendations/>. To facilitate the preparation of the paper, it is advisable to review the last issue of *Salus*.

The Editorial Committee will reserve the right to accept or refuse any submitted manuscript and to carry out the editorial corrections that it deems necessary; in which case the author will be informed of the reasons for rejection or for the need to make such changes for the benefit of the publication, in accordance with the editorial policy of the journal.

*Salus* is not accountable nor endorses the views of the authors of the papers finally accepted for publication.

### Declaration of interest

It refers to any commitment that each author or collaborator may have that could have an influence on the research, or in the presentation of its results, or to the possibility that the funding institutions may interfere with the development of the research or the publication of its results in order to serve their own interests.

Editors, authors and arbiters are responsible to communicate the existence of any conflict of interest regarding a publication, when it may affect their capacity to review the original work with objectivity.

*Salus'* Editorial Committee requests from the arbiters a declaration about any conflict of interest that they may have when reviewing the assigned works. Similarly, authors should provide to *Salus* information on any personal financial, political, intellectual or religious interests associated with the area of research or discussion (e.g. patent ownership, ownership of shares, consulting, conference fees).

### Plagiarism policy

Papers approved for publication could be checked for plagiarism with a free online detector.

Both, the *Salus* Editorial Committee and the readers are entitled to expect that any work submitted is original of the author, that it has respected intellectual property, has not been plagiarized, and that copyright of content and images has not been violated. Authors are asked to certify that their work is original and that they own its moral rights.

Should the *Salus* Editorial Committee be faced with firm evidence of plagiarism, the authors will be summoned to clarify the situation. When authors are found guilty of plagiarism, the Editor of the journal in which the original plagiarized article was published and its authors will be informed. *Salus* will publish an official retraction of the paper. The electronic version will be removed and *Salus* will not accept any more publications of the authors guilty of plagiarism for a period of 6 years.

# Salus

**Volumen 25 (año 2021)**  
**(Orden alfabético, primer autor)**

- Alba Bermúdez, Juan Manuel; Catherine Armijos Gómez. *La edición genética en embriones humanos y sus implicaciones en la salud*. Vol 25. Número 2. Pag.42
- Aular, Yalitz. *Bioética, autonomía y consentimiento informado en la investigación biomédica en tiempos de la COVID-19*. (Editorial).Vol 25. Número 2. Pag. 4.
- Benavides Colina, María José; Germán Perdomo Oramas, Harold Guevara Rivas, María Elizabeth García Torres, Ángel Riera García. *Hallazgos de ultrasonido transfontanelar en neonatos y lactantes menores con alto riesgo biológico*. Vol 25. Número 2. Pag. 9.
- Claramonte Larghi, María Laura; Luis Pérez Ybarra, Nirza Noguera Machado, Luis Edgardo Ojeda. *Desnutrición hospitalaria y variables antropométricas para la valoración nutricional*. Vol 25. Número 2. Pag. 33.
- Delgado, Mariangel; Mariajose Rodríguez, Zoila Moros, Olga Aristimuño, Christopher Franco, Esmeralda Vizzi, Ferdinando Liprandi, Mariana Hidalgo, Domingo Garzaro, Héctor Rangel, Carmen Loureiro, Yoneira Sulbaran, Rossana Celeste Jaspe, Flor H Pujol, José Luis Zambrano. *Estrés celular y SARS-CoV-2*. Vol 25. Número 3. Pag. 25.
- Esparza, José; Alexis Garcia, Manuel Figuera, Flor Pujol. *Nuevos retos en el desarrollo y uso de vacunas contra la COVID-19*. Vol 25. Número 3. Pag 8.
- Flores Asenso, Miguel Yalitz Aular, Davide Mobili Rocaro *Chimó: tabaco sin humo venezolano asociado a efectos tóxicos bucales y sistémicos. Revisión bibliográfica*. Vol 25. Número 1. Pag. 20.
- Flores Marín, Guido; Lilia María Nieva Villegas, José David Ramos Rico, Walter Edgar Gómez Gonzales. *Estrategia Nacional Sanitaria de Inmunizaciones durante cuarentena por COVID-19 en un distrito rural del trapezio andino peruano*. Vol 25. Número 1. Pag.15.
- García de Yeguez, Marisol. *Aniversario XXV de la Revista Salus*. (Nota del Editor). Vol 25. Número 3. Pag. 5
- Jaspe, Rossana C; José Luis Zambrano, Carmen L Loureiro, Yoneira Sulbaran, Zoila C Moros, Domingo Garzaro, Héctor R Rangel, Flor H Pujol. *Biología y diversidad genética del SARS-CoV-2, agente causal de la COVID-19*. Vol 25. Número 3. Pag 15.
- Johnson, Steven. *Cómo la humanidad se dio a sí misma una vida extra*. (Tópicos de actualidad). Vol 25. Número 1. Pag. 7.
- Malpica Rojas, Carlos. *Trabajar en la penumbra*. (Editorial). Vol 25. Número 3. Pag.4
- Meléndez M. Marianna, Guevara Ylsy, Cartuche M. Ángel P, Carlos García Curda. *Comprensión del avance tecnológico y la implementación de terapias en la gestación múltiple*. Vol 25. Número 1. Pag. 30.
- Méndez Cornejo, Jorge; Rossana Gomez Campos, Gernot Kurt Hecht Chau, Camilo Urrea Albornoz, Fernando Alvear Vasquez, Jose Sulla Torres, Patricio Gatica Mandiola, Marco Cossio Bolaños. *Relación entre indicadores de fuerza muscular con el consumo máximo de oxígeno en jóvenes universitarios*. Vol 25. Número 1. Pag. 9.
- Montoreano Ricardo. *La variación de la glucemia (GV), una experiencia personal*. Vol 25. Número 1. Pag. 38.
- Pérez Ybarra, Luis; William Quintana Rivero. *La controversia acerca del uso del p-valor en el mundo científico*. (Tópicos de actualidad). Vol 25. Número 2. Pag. 6.
- Quintero, Velmar Alberto. *COVID-19: desde la epidemiología e inmunología a la clínica*. Vol 25. Número 3. Pag.19.
- Rodríguez Núñez, Mariajosé; Mariangel Delgado, Héctor R Rangel. *SARS-CoV-2: una revisión rápida de algunas de las opciones de tratamiento disponibles*. Vol 25. Número 3. Pag. Vizzi, Esmeralda; Viviana Ramírez, Rita E. Rosales, José Luis Zambrano, Mercedes Fernández-Mestre. *Factores genéticos del hospedero involucrados en la susceptibilidad y gravedad de la COVID-19*. Vol 25. Número 3. Pag. 32.
- Romero B, Gabriela. *Uso de compuestos potencialmente tóxicos en el contexto de la pandemia por COVID-2019*. (Tópicos de actualidad). Vol 25. Número 3. Pag. 6.
- Ruiz Fernández, Nelina. *La solidaridad y la vulnerabilidad del ser humano en tiempos de COVID-19*. Vol 25. Número 1. Pag. 4.
- Victorio Onofre, Caterin Alexandra; Luz Janeth Chogas Asado, Mely Ruiz-Aquino. *Factores condicionantes de la adherencia al tratamiento con hierro en una cohorte de niños con anemia de 4 a 36 meses*. Vol 25. Número 2. Pag. 19.

## Árbitros año 2021

Árbitro	Sitio de Adscripción	Estado
Ángel Fernández	Departamento de Ciencias Fisiológicas, Escuela de Ciencias Biomédicas y Tecnológicas. FCS-UC. Venezuela.	Carabobo
Almicar Pérez	Escuela de Salud Pública y Desarrollo Social FCS-UC.	Carabobo
Armando Sánchez Jaeger	Invesnut (Instituto de Investigaciones en Nutrición) HUAL. Bárbula.	Carabobo
Amelia Guadalupe Grau	Universidad Politécnica de Madrid, España.	España
Bahilda Martínez	Servicio de perinatología. UCV. Caracas.	Dtto Capital
Benjamín Sánchez	Servicio de Neumonología Pediatría Ciudad Hospitalaria Dr Enrique Tejera. Valencia.	Carabobo
Bianney Ojeda	Centro de Rehabilitación Valencia. Venezuela.	Carabobo
Carlos Garcia Curda	Unidad de perinatología. FCS-UC. Hospital Dr. José María Vargas Valencia. Venezuela.	Carabobo
Carmen Andará	Dpto de Biología Facultad de Ciencias y Tecnología FCS-UC.	Carabobo
Cruz Manuel Aguilar	Dpto de parasitología. FCS-UC. Sede Carabobo Centro de Investigaciones en Enfermedades Tropicales (CIET), Venezuela.	Cojedes
Diamela Carias	Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Desarrollo, Chile.	Chile
Domenica Cannova	Dpto de parasitología. FCS-UC.	Carabobo
Everilda Arteaga	Dpto Clínico Integral del Norte UC, Cátedra de Pediatría y Puericultura Valencia.	Carabobo
Gabriela Romero	Dpto de Ciencias Básicas, Escuela de Bioanálisis sede Carabobo, FCS-UC.	Carabobo
Gonzalo Medina	Departamento Clínico Integral del Norte UC, Obstetricia y Ginecología. Valencia.	Carabobo
Guillermina Salazar	Departamento Clínico Integral de La Costa UC.	Carabobo
Harold Guevara	Escuela de Salud Pública y Desarrollo Social FCS-UC	Carabobo
Herbert Espig	Escuela de Salud Pública y Desarrollo Social FCS-UC	Carabobo
Luis Alexis Díaz	Escuela de Salud Pública y Desarrollo Social FCS-UC.	Carabobo
Luis Pérez	Dpto de Ciencias Básicas, Escuela de Bioanálisis sede Aragua, FCS-UC.	Aragua
Manuel Acuña	Servicio de cardiología pediátrica Hospital Dr. Luis Ortega. Porlamar.	Nueva Esparta
María Adela Barón	Invesnut (Instituto de Investigaciones en Nutrición) HUAL. Bárbula.	Carabobo
María Eugenia Landaeta	Servicio de Infectología UCV.	Dtto Capital
María Peterguer	Centro Nacional de Microbiología del Instituto de Salud Carlos III, España. Dpto de Microbiología y Parasitología de la Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid, España.	España
María Santiago	Dpto Clínico Integral del Sur, Cátedra de Obstetricia y Ginecología. Unidad de Perinatología CHET. Valencia.	Carabobo
María Concepción Páez	Invesnut (Instituto de Investigaciones en Nutrición) HUAL. Valencia Bárbula.	Carabobo
Marisol García	Departamento Clínico Integral del Sur.	Carabobo
Milagros Espinoza	Centro de investigaciones médicas y biotecnológicas UC (CIMBUC).	Carabobo
Nelina Ruiz	Departamento de Morfofisiología, Escuela de Bioanálisis. FCS-UC.	Carabobo
Nelson Orta Sibú	Departamento de Pediatría, del Hospital de Gandia, España.	España
Nerkis Angulo	Dpto. Ciencias Morfológicas Macroscópicas, Escuela Ciencias Biomédicas y Tecnológicas, FCS-UC. Unidad de Investigación en Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, CHET.	Carabobo
Pablo Hernández	Departamento Clínico Integral de La Victoria UC.	Aragua
Paolo Marino	Servicio de Cardiología Hospital Privado La Viña. Valencia.	Carabobo
Rafael Fernández	Centro de Biotecnología Aplicada (CBA), FACyT-UC, Valencia-Venezuela.	Carabobo
Ricardo Brandy	Departamento de Salud Mental. FCS-UC. Valencia.	Carabobo
Ricardo Montoreano	Centro de Investigaciones Biomédicas (Biomed).	Aragua
Sobeida Barbella de Szarvas	Dpto Clínico Integral del Sur. Cátedra de Pediatría FCS-UC. Ciudad Hospitalaria Dr Enrique Tejera. Valencia.	Carabobo
Victor Mijares	Cátedra de Parasitología. Dpto de parasitología clínica Escuela de Medicina FCS-UC.	Aragua
Ulises Leal	Unidad de Atención Médica Integral de la Universidad de Carabobo (UAMI).	Carabobo

## NORMAS PARA LOS ÁRBITROS

### Revista *Salus*

El **Comité Editorial** verificará si el manuscrito se ajusta a las normas respectivas incluidas en la Política General de la Revista.

El **Comité Editorial** mantendrá la confidencialidad de autores y árbitros, y designará al menos dos evaluadores expertos para revisar el manuscrito.

El **Comité Editorial** establecerá la normativa aplicada, que servirá de guía para el proceso de evaluación del artículo. Al respecto los árbitros designados deberán tomar en cuenta las siguientes consideraciones:

- Importancia de la temática abordada.
- Originalidad.
- Enfoque o diseño metodológico.
- Resultados precisos y claramente presentados.
- Pertinencia de la discusión.
- Adecuación de las conclusiones con el propósito de la investigación.
- Organización adecuada.
- Normas de presentación adaptadas a la política general de la revista.
- Título que exprese el propósito de la investigación.
- Extensión del artículo.
- Bibliografía adecuada, actualizada y citada correctamente.
- El dictamen del árbitro concluirá en recomendar si el trabajo puede ser publicado: 1) Sin modificaciones, 2) Con modificaciones mayores (regresa a los autores), 3) Con modificaciones menores, 4) No se sugiere su publicación.

### FUNCIONES DEL ÁRBITRO

- Conocer la Política Editorial, Normas y Requisitos de publicación de la Revista.
- Revisar integralmente contenido y forma de los manuscritos sometidos a su consideración.
- Proponer las modificaciones u observaciones necesarias de acuerdo a su experticia, compatibles con la Política General de la Revista y enviarlas en comunicación escrita al Comité Editorial, anexando la hoja de evaluación del artículo.
- Requerir el cumplimiento de las normas éticas en los trabajos sometidos a su evaluación.
- Cumplir con el plazo estipulado por la revista para la evaluación de los artículos (un mes a partir de la fecha de recibo).
- Avisar de manera oportuna sobre posibles retrasos en la evaluación del artículo.
- Mantener confidencialidad, en caso de conocer la identidad de los autores. Evitar comentar o discutir con ellos su criterio y/o sugerir directamente modificaciones al artículo.

### Indizaciones de *Salus*



## GUIDELINES FOR REVIEWERS

### Salus Journal

The **Editorial Board** will verify whether the manuscript complies with the Instructions to the Authors contained in the journal's General Policies.

The **Editorial Board** will keep confidentiality of authors and reviewers, and will appoint at least two expert reviewers for assessing the manuscript.

The **Editorial Board** will establish the guidelines for assessing journal articles. Thus, the appointed reviewers should take into account the following aspects:

- Importance of the topic studied.
- Originality.
- Methodological approach or design.
- Accurate and clearly presented results.
- Pertinent discussion.
- Conclusions in agreement with the purpose of the research.
- Proper organization.
- Presentation guidelines in accordance with the journal's General Policies
- Title stating the purpose of the study.
- Length of the article.
- Current, pertinent bibliographic references using Vancouver guidelines for citations.

The reviewer recommendations on the paper may be one of the following: 1) Publication with no changes, 2) Publication with major changes, 3) Publication with minor changes, 4) Publication not recommended.

### DUTIES OF REVIEWERS

- To be acquainted with the Editorial Policies, and publication guidelines and requirements of the journal.
- To thoroughly review the content and form of all manuscripts submitted for assessment.
- To suggest needed changes or remarks, based on his/her professional expertise, and in agreement with the journal's General Policies, and to forward them to the Editorial Board in a written communication, attaching the assessment sheet of the paper.
- To ensure that manuscripts submitted for assessment comply with ethical norms.
- To comply with the time period established by the journal for assessing papers (one month from the date of reception).
- To notify promptly of any possible delays in the assessment of papers.
- To keep confidentiality.

## Indizaciones de *Salus*



## REQUISITOS DE LA REVISTA *Salus* PARA RECEPCIÓN DE TRABAJOS QUE SERÁN SOMETIDOS A CONSIDERACIÓN DEL COMITÉ EDITORIAL

### 1. (Marque la opción según corresponda)

#### Tipo de Artículo:

- ARTICULO ORIGINAL (Máximo 20 páginas).
- ARTICULO DE REVISIÓN (Máximo 20 páginas).
- ENSAYO (Máximo 20).
- CASO CLÍNICO (Máximo 10 páginas).
- NOTA BREVE (Máximo 5 páginas, incluyendo 2 figuras o tablas).
- HONOR A QUIEN HONOR MERECE (Máximo 5 páginas). Por invitación del Comité Editorial.
- TÓPICOS DE ACTUALIDAD (Máximo 2 páginas). Por invitación del Comité Editorial.
- CARTAS AL EDITOR (Máximo 2 páginas).

### 2. Haga una marca en la columna de la derecha si ha cumplido con el requisito.

REQUISITOS PARA PUBLICACIONES DE LA REVISTA <i>Salus</i>	CUMPLE
CARTA DE SOLICITUD DE PUBLICACIÓN Y CONSTANCIA DE PARTICIPACIÓN.	
CONSTANCIA DE ORIGINALIDAD	
TÍTULO DEL TRABAJO (En minúscula, negritas y máximo 90 caracteres).	
TÍTULO CORTO PARA IDENTIFICAR EL TRABAJO (Máximo 6 palabras).	
NOMBRE Y APELLIDO DE TODOS LOS AUTORES.	
INSTITUCIÓN DE ADSCRIPCIÓN DE LOS AUTORES (Dirección completa).	
NOMBRE, APELLIDO Y DIRECCIÓN ELECTRÓNICA DEL AUTOR DE CORRESPONDENCIA (Con quien se comunicará el Comité Editorial).	
RESUMEN (Máximo 250 palabras).	
PALABRAS CLAVE (De 3 a 6).	
TÍTULO DEL TRABAJO EN INGLÉS.	
ABSTRACT (Máximo 250 palabras).	
KEY WORDS (De 3 a 6).	
REFERENCIAS (Siguiendo las Normas Vancouver y con enlaces activos en la web)	
AGRADECIMIENTOS (Opcional).	
FINANCIAMIENTO (Opcional).	
TABLAS REALIZADAS DE ACUERDO A INSTRUCCIONES (En formato tabla Word)	
FIGURAS REALIZADAS DE ACUERDO A INSTRUCCIONES.	
CONSIGNACIÓN DE 3 COPIAS IMPRESAS DEL ARTICULO	
VERSION ELECTRÓNICA EN CD (Identificando título corto, autor de correspondencia, fecha)	

## SOLICITUD DE PUBLICACIÓN Y CONSTANCIA DE PARTICIPACIÓN

Ciudadanos  
 Director Editor y demás Miembros del Comité Editorial  
 Revista Salus  
 Presente.-

Por medio de la presente envío a Ud. (s) el manuscrito del trabajo titulado: ".....", para que sea sometido a evaluación para la publicación. Manifiesto que son autores y coautores de este trabajo los que figuran en la tabla, habiendo tenido la participación que se indica en la misma: a) Concepción y diseño; b) Recolección y/o obtención de resultados; c) Análisis de los datos; d) Redacción del manuscrito; e) Aprobación de versión final; f) otros (indicar cuál)

Se designa como autor de correspondencia al autor o coautor que figura abajo, con quien el Comité Editorial mantendrá comunicación a través del correo electrónico indicado, que será responsable ante autores y coautores y dará respuesta rápida a los requerimientos del Comité Editorial. No se conocen conflictos de intereses y de haberlos los autores y coautores están obligados a indicarlo en el original junto a la fuente de financiamiento.

Nombre	Participación (colocar solo la letra)	Firma

Atentamente,

.....

Firma

Fecha de consignación

Nombre del Autor de correspondencia: .....

E- mail..... Teléfono.....

Afiliación (Instituto, Centro, Hospital, etc.) .....

## CONSTANCIA DE ORIGINALIDAD

Ciudadanos

Director Editor y demás Miembros del Comité Editorial

Revista Salus

Presente.-

Por medio de la presente certifico y doy fe a Ud. (s) que el manuscrito del trabajo titulado: "....."  
 "....." es de mi (nuestra) completa autoría, no ha sido publicado, no es duplicado ni redundante, ni ha sido sometido a arbitraje para su publicación por ningún medio de difusión nacional e internacional, los datos son originales y verídicos, en tanto, el autor y los coautores ceden los derechos de autor a la revista *Salus*, así mismo declaro que el trabajo, tanto en su texto como las tablas y figuras ha sido elaborado de acuerdo a las Instrucciones para los Autores, publicadas por Salus, y sus referencias son directamente relacionadas con el trabajo y que el orden de crédito es el que figura en el original adjunto.

Nombre	Firma

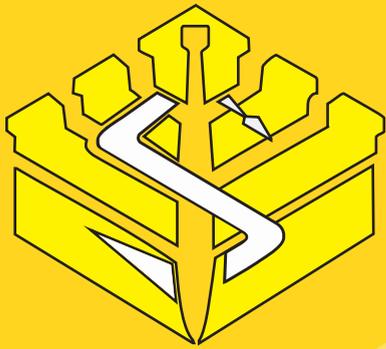
Atentamente,

.....

Firma

.....

Fecha de consignación



Facultad de Ciencias de la Salud

