



Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza



Trabajo Fin de Grado en Veterinaria

Los coronavirus en cunicultura y relación con la COVID-19

Coronavirus in cuniculture and relationship with COVID-19

Autor/es

Clara María Galindo Gómez

Directores

Carmelo Ortega Rodríguez

Ángel Mateo Chico

Facultad de Veterinaria

2021

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. RESUMEN	Pág. 1
2. ABSTRACT	Pág. 1
3. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN	Pág. 2
4. OBJETIVOS	Pág. 3
5. METODOLOGÍA	Pág. 4
5.1. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	Pág. 4
5.2. ESTUDIO DE CORONAVIRUS EN EL ENTORNO DE CUNICULTURA INDUSTRIAL	Pág. 5
5.2.1. SELECCIÓN DE GRANJAS	Pág. 5
5.2.2. ENCUESTA DE BIOSEGURIDAD Y AMBIENTE EN LAS GRANJAS	Pág. 5
5.2.3. HISTORIAL PATOLÓGICO DE LAS EXPLOTACIONES Y RELACIÓN CON LOS CORONAVIRUS DE CONEJO	Pág. 6
5.2.4. HISTORIAL DE COVID-19 EN PERSONAS EN EL ENTORNO DE LAS EXPLOTACIONES	Pág. 6
5.2.5. ANÁLISIS DE LOS DATOS Y APROXIMACIÓN A UN MODELO DE RIESGO	Pág. 7
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	Pág. 7
6.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS CORONAVIRUS	Pág. 7

6.1.1. CLASIFICACIÓN Y ESTRUCTURA, RESISTENCIA Y SENSIBILIDAD	Pág. 7
6.1.2. GRUPOS DE CORONAVIRUS	Pág. 10
6.1.3. CORONAVIRUS EN ANIMALES	Pág. 12
6.1.4. CLAVES EPIDEMIOLÓGICAS DE LOS CORONAVIRUS	Pág. 13
6.1.4.1. HOSPEDADORES, RESERVORIOS Y SALTO INTERESPECÍFICO	Pág. 13
6.1.4.2. MECANISMOS DE TRANSMISIÓN	Pág. 15
6.1.5. BASE INMUNOLÓGICA Y RELACIÓN CON LA PATOGENIA	Pág. 16
6.2. ESTUDIO DE CAMPO	Pág. 20
6.2.1. DISTRIBUCIÓN Y CARACTERÍSTICAS DE LAS INFECCIONES POR CORONAVIRUS EN LAS EXPLOTACIONES ESTUDIADAS	Pág. 21
6.2.2. LA COVID-19 EN PERSONAS DE LAS EXPLOTACIONES ESTUDIADAS Y SU ENTORNO	Pág. 22
6.2.3. POTENCIALES INDICADORES DE RIESGO	Pág. 24
7. CONCLUSIONES	Pág. 28
8. CONCLUSIONS	Pág. 28
9. VALORACIÓN PERSONAL	Pág. 29
10. BIBLIOGRAFÍA	Pág. 30

1. RESUMEN

Las especies de coronavirus cercanas filogenéticamente se clasifican en tres géneros, Alphacoronavirus, Betacoronavirus y Gammacoronavirus. Existe un cuarto género sin clasificación taxonómica en el que se incluye el coronavirus de conejo (RbCoV). Todos ellos tienen una estructura proteica similar en la que destaca el papel de las S o spike ya que es la que interacciona con los receptores de las células huésped iniciando la infección.

Existe un elevado número de especies de coronavirus que afectan tanto a animales como personas, lo que posibilita la continua síntesis de nuevas variantes mediante mutaciones. De este modo surgió el SARS-CoV-2, virus muy emparentado con los ya conocidos MERS-CoV y SARS-CoV. Todos ellos se incluyen en el género Betacoronavirus y forman parte de los coronavirus humanos de alta patogenicidad.

Respecto a los coronavirus que afectan al reino animal y por su importancia en el trabajo cabe destacar el RbCoV, cuya presentación clínica más frecuente es la gastroenteritis. Es habitual encontrarse a nivel de producción cunícola sintomatología compatible con dicho proceso, pero lo cierto es que, debido a la laboriosidad y coste del diagnóstico, en pocas ocasiones llega a confirmarse la infección.

Será de vital importancia la respuesta inmune que produzca el hospedador al contactar con SARS-CoV-2, ya que en ocasiones esta es tan desmesurada que resulta dañina para el organismo, dando lugar a una tormenta de citoquinas que dificulta el intercambio gaseoso y finaliza con la colonización de agentes secundarios que complican el curso del paciente.

2. ABSTRACT

Phylogenetically nearby coronavirus species are classified into three genera, Alphacoronavirus, Betacoronavirus and Gammacoronavirus. There is a fourth genus without taxonomic classification which includes rabbit coronavirus (RbCoV). All of them have a similar protein structure in which the role of the S or spike stands out since it is the one that interacts with the receptors of the host cells initiating the infection.

There is a great number of coronavirus species that affect both animals and people, which allows the continuous synthesis of new variants through mutations. Thus emerged SARS-CoV-2, a virus closely related to the well-known MERS-CoV and SARS-CoV. All of them are included in the genus Betacoronaviruses and are part of the highly pathogenic human coronaviruses.

Regarding the coronaviruses affecting the animal kingdom and because of its importance in the work, it is worth highlighting the RbCoV, whose most frequent clinical sign is gastrointestinal.

Thus, at the level of rabbit production it is common to find symptomatology compatible with this process, but the truth is that due to the labour that is needed and cost of the diagnosis, rarely comes to confirm the infection.

It will be of vital importance the immune response produced by the host when contacting SARS-CoV-2, since sometimes this is so excessive that it is harmful to the body, giving rise to a storm of cytokines that hinders the gas exchange and ends with the colonization of secondary agents that complicate the course of the patient.

3. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN

El concepto de “una sola salud”, “one health” o “salud global” se introdujo a comienzos del año 2000 y da nombre a una idea que se conoce desde hace más de un siglo: la salud humana y la sanidad animal son interdependientes y están vinculadas a los ecosistemas en los que coexisten.

En los últimos años es donde esta idea adquiere una mayor importancia debido a los cambios en las relaciones entre personas, animales y medio ambiente: por ejemplo, el crecimiento de la población humana y su expansión a nuevas áreas geográficas hace que cada vez el contacto entre animales y personas sea más estrecho. A su vez, el cambio climático junto con la destrucción de hábitats provoca que los animales se asienten en nuevos ecosistemas. Por último, la cantidad de viajes internacionales se ha disparado, lo que conlleva a una rápida dispersión de las posibles enfermedades contagiosas entre las poblaciones y/o de vectores que las transmitan.

Evidencia de lo anterior es lo que ha ocurrido con el coronavirus tipo II causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), donde una enfermedad infecciosa que se originó en un punto del planeta y aparentemente asociada a la relación de la población humana con grupos concretos de animales que habrían actuado como reservorios, dio lugar a un brote pandémico con su respectiva emergencia sanitaria a nivel global.

Aunque siguen existiendo importantes interrogantes, las razones que han llevado a la situación de emergencia sanitaria vivida podrían radicar en que los coronavirus son virus ARN con un enorme potencial para generar diversidad genética a través de mutaciones o recombinaciones con otros virus, lo que se traduce en una elevada capacidad para adaptarse a los cambios del entorno y dar el salto interespecífico en caso de necesitarlo para garantizar su supervivencia en un determinado entorno. En general, el resultado final es que, como ha ocurrido con la COVID-19, el virus ha sido capaz de saltar y adaptarse al hombre generando una enfermedad humana de origen animal con un enorme potencial como zoonosis.

Aunque parezca novedoso, en realidad las enfermedades causadas por coronavirus no son nuevas, ni en el entorno humano ni en el ámbito veterinario, donde casi todas las especies animales tienen sus coronavirus más o menos patógenos. Así pues, la existencia de una gran variabilidad de cepas entre los múltiples coronavirus, tanto de las diferentes especies animales como del hombre, supone que serán capaces de dar lugar a infecciones que irán desde inaparentes a formas clínicas con alta incidencia o letalidad.

Uno de los desafíos sanitarios más importantes de los últimos años y desde luego el más importante en la actualidad, es el de evitar la progresión a nivel epidémico o pandémico de estos virus y, desde la perspectiva de la salud pública, evitar el potencial salto interespecífico de alguna de aquellas cepas desde los animales al hombre.

Los estudios realizados a lo largo de la pandemia, así como en brote previos de enfermedades en personas causadas por otros coronavirus como es el Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS) o el Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS), han evidenciado que se trata de procesos de gran complejidad que dependen, no solo de la acción del virus en sí mismo, sino que también están claramente condicionados a la respuesta inmune que se genera y que es, en gran medida, dependiente de una base celular mucho más importante que en el caso de otros virus o bacterias.

Entre los animales en los que los coronavirus generan patología, se encuentran los conejos, especie en la que, a pesar de que en determinados momentos y zonas la prevalencia es alta, poco se sabe de ellos, de cómo están evolucionando, de los factores de los que depende esa evolución o de su posible relación con las infecciones por coronavirus en personas.

Ante ese desconocimiento, este trabajo pretende sintetizar de forma básica los aspectos más importantes de los coronavirus en general y con especial referencia a la base inmunológica que existe detrás de la respuesta de los infectados además de aportar información sobre el papel, la importancia y los riesgos para la salud pública, de los coronavirus en granjas de conejos y su relación con la COVID-19. (WHO, 2017).

4. OBJETIVOS

El objetivo general del trabajo ha sido definir aquellos aspectos más importantes que caracterizan las infecciones por coronavirus haciendo hincapié en su base inmunológica y estudiar, en el caso de los coronavirus de conejo los potenciales factores de riesgo dependientes del entorno y su relación con la incidencia de la COVID-19 en personas que por motivos laborales o personales tengan contacto directo o indirecto con granjas de cunicultura.

Este objetivo general se desglosa, secuencialmente en los siguientes objetivos específicos:

- Caracterizar los coronavirus en general desde la perspectiva epidemiológica y su distribución en algunas especies animales analizando su potencial zoonótico.
- Conocer la base inmunológica en la que se apoya la respuesta frente a los coronavirus y su repercusión en la patogenia de la enfermedad.
- Estudiar la importancia de los coronavirus de conejos, caracterizar la enfermedad y su relación con las condiciones de producción y bioseguridad en el entorno de trabajo.
- Identificar la situación de la COVID-19 en las personas de aquellas explotaciones y tratar de definir su posible relación con la infección por coronavirus de conejos.

5. METODOLOGÍA

Para la ejecución del estudio se ha trabajado desde una perspectiva metodológica con la siguiente estructura:

5.1. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

La primera fase del trabajo ha consistido en una revisión bibliográfica realizada entre la documentación científica disponible que ha permitido caracterizar aquellos aspectos que definen desde el punto de vista epidemiológico e inmunológico a los coronavirus.

Para ello se han utilizado motores de búsqueda con validez científica contrastada como ResearchGate, Google Scholar, PubMed, Alcorze y ScienceDirect. La búsqueda de información se ha completado con información recopilada de páginas web de organismos sanitarios de reconocido prestigio como la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE) y el Ministerio de Sanidad, y finalmente con documentación escrita de libros de texto y artículos de revisión.

Para la búsqueda se han utilizado como palabras clave: virus ARN, familia Coronaviridae, clasificación de Coronavirus, MERS, SARS, transmisión de la COVID-19... Realizando en ocasiones una búsqueda avanzada añadiendo una segunda palabra para obtener una información más concisa. Toda la información se ha filtrado por antigüedad, con el criterio de 10 últimos años para las generalidades de los coronavirus y últimos 25 años para los coronavirus de conejos (consecuencia de la escasez de datos existentes).

5.2. ESTUDIO DE CORONAVIRUS EN EL ENTORNO DE CUNICULTURA INDUSTRIAL

5.2.1. Selección de granjas

Para realizar el estudio sobre coronavirus de conejos y su relación con la COVID-19 en condiciones de campo, se ha trabajado con un grupo de 25 granjas de producción cúnícola ubicadas en la mitad noreste de España y gestionadas por el veterinario codirector del trabajo en las que se ha realizado, por un lado, una encuesta de bioseguridad, y, por otro lado, una revisión del historial sanitario de los últimos 2 años para identificar casos susceptibles de infección por coronavirus de conejos.

Las granjas incluidas en el estudio se han seleccionado en función de la fiabilidad de los datos disponibles a tenor de lo considerado por el veterinario y de la intención de colaborar por parte del ganadero, en concreto al final fueron 23 granjas. La información se ha recopilado a lo largo del año en presencia del propio veterinario para confirmar la veracidad de esta.

5.2.2. Encuesta de bioseguridad y ambiente en las granjas

En esas explotaciones, hemos realizado una encuesta para recoger información sobre sus características productivas más importantes y la gestión de la bioseguridad en su granja.

El cuestionario que contenía preguntas para caracterizar a la explotación de forma general, la bioseguridad, tanto interna (biocontención) como externa (bioexclusión) y el ambiente, se puede observar en la tabla 1. Los resultados se introdujeron en una base de datos (Excel) que posteriormente se utilizaría como soporte para el análisis.

1. GANADEROS	2. ELEMENTOS GENERALES DE BIOSEGURIDAD
<ul style="list-style-type: none">• ¿Nº de personas relacionadas con la granja?• ¿Edad?• ¿Relación entre dichas personas?• ¿Movimiento de estas personas entre diferentes explotaciones?	<ul style="list-style-type: none">• ¿Tamaño de la explotación?• ¿Número de operarios?• ¿Número de naves separadas?• ¿Se trabaja con un sistema a bandas?• ¿Densidad de la explotación?
3. BIOSEGURIDAD EXTERNA/BIOEXCLUSIÓN	4. BIOSEGURIDAD INTERNA/BIOCONTENCIÓN
<ul style="list-style-type: none">• ¿Vallado perimetral?• ¿Se dispone de vado sanitario?• ¿Acceso de otros animales diferentes? Si lo hay, ¿Se les realiza algún control sanitario? Sobre las visitas a la granja:• ¿Hay acceso de personal ajeno?• ¿Hay acceso restringido? (1 acceso)• ¿Se les proporciona material adicional (mono, calzas...) a dichas personas?	<ul style="list-style-type: none">• ¿Hay movimiento de conejos entre las diferentes naves?• ¿Hay movimiento de cadáveres?• ¿Los operarios se mueven entre las naves de la explotación?• ¿Hay trasiego de vehículos?• ¿Limpieza de naves?• ¿Limpieza de estiércol?• ¿Limpieza de jaulas?

<p>Sobre la entrada de animales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ¿Hay reposición externa? • ¿Cuál es su origen? • ¿Se exigen garantías sanitarias al proveedor? • ¿Realizan cuarentena? <p>Sobre los vehículos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ¿Hay entrada de vehículos? • ¿Hay pediluvio? • ¿Se desinfectan las ruedas previamente al entrar? • ¿La carga/descarga se realiza desde el exterior? 	<ul style="list-style-type: none"> • ¿Desinfección? • ¿Control de plagas? <p>4. GESTIÓN DE PARÁMETROS AMBIENTALES</p> <ul style="list-style-type: none"> • ¿Tipo de ventilación? ¿Se controla? • ¿Control de temperatura y humedad?
---	--

Tabla 1 – Encuesta sobre la bioseguridad de las explotaciones.

5.2.3. Historial patológico de las explotaciones y relación con los coronavirus de conejo

En esas mismas explotaciones, se realizó el estudio de sus libros de registro de patologías de todos aquellos años de los que se disponía (alcanzando un máximo de 25 años retrospectivos). Esa información se contrastaba con las fichas clínicas del veterinario responsable, llegando también a ser revisadas hasta 25 años retrospectivos en algunos casos.

Los datos referentes a la situación de los coronavirus de conejos, consistentes en un diagnóstico veterinario llevado a cabo desde una perspectiva fundamentalmente clínica y basada en el cuadro descrito posteriormente en resultados, se organizaron como coronavirus confirmado (diagnóstico realizado a nivel laboratorial) o como coronavirus posible (diagnóstico de campo sin confirmación laboratorial).

5.2.4. Historial de COVID-19 en personas en el entorno de las explotaciones

La información relativa a la situación de la COVID-19 se obtuvo mediante entrevista personal a los propios ganaderos por el veterinario responsable. La información recopilada hacía referencia a la situación respecto a la enfermedad en el propio ganadero, sus trabajadores y la familia o entorno directo (burbuja de relaciones).

Las preguntas concretas fueron (Tabla 2):

<ul style="list-style-type: none"> • ¿Ha sufrido casos cercanos de COVID-19? ¿Cuántos? • ¿Qué relación tenía usted con la persona infectada? • ¿Qué relación tenía la persona infectada con la granja? • ¿Cuál fue su evolución clínica?
--

Tabla 2 – Entrevista COVID-19 en el entorno de las explotaciones.

5.2.5. Análisis de los datos y aproximación a un modelo de riesgo

El conjunto de datos obtenidos de las granjas y de los historiales de tipo sanitario de las mismas, se analizó desde una perspectiva observacional, determinando su distribución de frecuencias como dato fundamental. Para ello se utilizó el programa informático Epi Info 2000 ([www://cdc.gob](http://www.cdc.gob)).

Debido al bajo número de explotaciones con la que se ha podido trabajar con información fiable, la interpretación de los posibles factores de riesgo se razonó desde un punto de vista bibliográfico y contrastándola con la opinión del veterinario de campo. Con esa información se definió la posible intervención como factores de riesgo de las características más importantes de la bioseguridad y las condiciones ambientales.

A partir de esos datos, se ha diseñado, mediante una hoja de cálculo Excel, una propuesta de modelo (versión 0) para establecer una aproximación al riesgo de entrada, difusión y desarrollo de enfermedades de naturaleza infecciosa, (incluyendo los coronavirus), en función de las características ambientales y de gestión de las granjas, así como de las medidas de bioseguridad.

Para su diseño los factores se han agrupado en nodos que representan aspectos comunes a esos factores. Además, cada factor tiene asignada una puntuación en función de un nivel cualitativo de riesgo final. Los niveles de riesgo establecidos varían entre dos y tres opciones según el tipo de variable, correspondiendo a niveles de riesgo más altos los valores numéricos mayores y niveles de riesgo más bajos conforme menor sea el valor numérico.

El resultado final del riesgo será la puntuación obtenida en el conjunto de todos los factores nodos para cada explotación, estableciéndose el nivel de riesgo en función del valor alcanzado dentro del rango mínimo y máximo posibles.

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

6.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS CORONAVIRUS

6.1.1. Clasificación y estructura, resistencia y sensibilidad

Junto a la familia Arteriviridae, la familia Coronaviridae pertenece al orden de los Nidovirales. Debido a la considerable reorganización de Coronaviridae, recientemente se acepta la división en dos subfamilias, Coronavirinae y Torovirinae. La diferencia entre ambas es que los coronavirus poseen casi siempre aspecto esférico con un diámetro de entre 120 y 160 nanómetros y una nucleocápside helicoidal, mientras que los Torovirus pueden presentarse en forma de disco, riñón o varilla, con un diámetro de entre 120 y 140 nanómetros y una

nucleocápside tubular. (Quinn et al., 2011).

La subfamilia Coronavirinae consta de tres géneros, Alphacoronavirus, Betacoronavirus y Gammacoronavirus. Las especies de los virus emparentados estrechamente se agrupan de la siguiente manera:

alphacoronavirus o grupo 1 (incluye a los coronavirus humanos HCoV-229E y HCoV-NL63, felino FCoV, canino CCoV y los porcinos: TGEV, PRCV y PEDV); **betacoronavirus o grupo 2** (incluye a los coronavirus humanos HCoV-OC43, HCoV-HKU1, SARS-CoV, MERS-CoV y COVID-19, al bovino BCoV y los murinos MHV, JHM, RtCoV y SDAV) y **los gammacoronavirus o grupo 3** (incluyen los coronavirus IBV y TCoV-I).

Existe un **grupo sin clasificación** que contiene al coronavirus de conejo RbCoV y humano HCoV-DAL-1. (Carrasco y Almendral, 2006). (Quinn et al., 2011). (Reina et al., 2014). (Ashour et al., 2020).

Los virus de la familia *Coronaviridae* son de gran tamaño, pleomórficos y con envoltura (bicapa lipídica). Su genoma consiste en una estructura de ARN monocatenario, no segmentado y de polaridad positiva, con una longitud aproximadamente de entre 27 y 31 kb, siendo estos los virus ARN más largos que se conocen. (Cann, 2009). (Quinn et al., 2011).

Poseen **4 proteínas estructurales**: S (spike), M (membrana), E (envoltura) y N (nucleocápside). Algunos coronavirus (los betacoronavirus) tienen también una hemaglutinina (el SARS-CoV-2 no). Las proteínas S, M y E están inmersas en la envoltura, por el contrario, la N forma parte del núcleo de la partícula vírica, íntimamente asociada al material genético y dando lugar a la nucleocápside. (Dhama et al., 2020). (Ashour et al., 2020). (Imagen 1).

Las **proteínas S** tienen forma de espículas proporcionando al virus la apariencia de corona y confiriéndole el nombre a esta familia. Es una proteína transmembrana compuesta por homotímeros, es decir, tres subunidades idénticas de glucoproteínas las cuales son las responsables de la entrada del virus en la célula del huésped ya que interacciona con receptores específicos de la célula a la que infectan. Determina el tropismo tisular y el rango de hospedadores. Además, las proteínas S son el principal componente antigénico, induciendo la producción de anticuerpos neutralizantes durante la infección natural. Se divide en dos dominios: S1 (subunidad amino-terminal) que define la unión con el receptor de la célula hospedadora y S2 (subunidad carboxilo-terminal), responsable de la fusión del virus con las membranas celulares. (Quinn et al., 2011). (Bonnin et al., 2018). (Dhama et al., 2020). (Ashour et al., 2020).

En el caso del SARS-CoV-2, S1 se une al receptor celular ACE2, y S2 se escinde aún más y se activa por la TMPRSS2, una proteasa transmembrana asociada a la superficie del huésped que suele localizarse cerca de ACE2. Como resultado, se fusionan las membranas del virus y la de la célula infectada, y el ARN vírico se libera en el citoplasma de la célula huésped. (Tolosa, 2020).

Las distintas especies de coronavirus usan una amplia variedad de proteasas (catepsinas, furina y miembros de la familia de serina proteasas transmembrana) para conseguir introducir su genoma a la célula infectada. Se piensa que en función del tipo y la localización de la proteasa que utiliza cada virus se determina cómo será el mecanismo de fusión de membranas, dando lugar a una entrada del virus por la superficie celular o por acción de endocitosis. (Bonnin *et al.*, 2018).

La **proteína M** es la más abundante. Le da la forma al virus y es esencial para coordinar el ensamblaje y sintetizar la envoltura de las partículas víricas maduras. (Dhama *et al.*, 2020). (Ashour *et al.*, 2020).

La **proteína E** es la menos abundante y de la que menos información se conoce. Tiene múltiples funciones, como facilitar al virus la salida de células infectadas mediante vporinas (canales iónicos). Es un importante factor de virulencia. (Dhama *et al.*, 2020). (Ashour *et al.*, 2020).

Por último, la **proteína N** unida al RNA viral es esencial en el empaquetamiento de material genético en la partícula vírica. Mejora la eficiencia en el proceso de transcripción. (Dhama *et al.*, 2020). (Ashour *et al.*, 2020).

Además de las anteriores, cuentan con 15 proteínas no estructurales y 8 accesorias que intervienen en diferentes procesos. (Dhama *et al.*, 2020). (Ashour *et al.*, 2020).

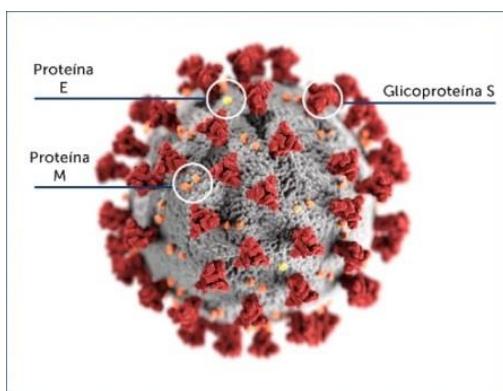


Imagen 1. Morfología ultraestructural de los coronavirus. (Dabanch, 2021).

La fusión de membranas es la primera etapa del ciclo de vida de los virus envueltos, siendo un proceso muy similar entre ellos ya que es necesario para facilitar la entrada a la célula. De esta forma se instaura el genoma vírico en la célula y seguidamente empieza la replicación. En la fase de fusión de membranas se producen cambios conformacionales en las proteínas de la envoltura. (Liu *et al.*, 2006).

A partir de esa primera etapa se produce la replicación de su genoma en el citoplasma de las células hospedadoras. Los viriones recién sintetizados adquieren sus envolturas a partir de las membranas del retículo endoplásmico y del complejo de Golgi de la célula infectada. Se forman vesículas que se transportan hasta la superficie celular y se fusionan entre sí, produciéndose a continuación la liberación de estos viriones que se dirigirán a infectar otras células. (Quinn *et al.*, 2011).

En general los coronavirus crecen con dificultad en la mayoría de los cultivos celulares, excepto el virus de la bronquitis infecciosa aviar. Cuando es posible su cultivo, crece en varios tipos de células derivadas del sistema nervioso humano, células de linaje linfoide, granulocítico y monocítico, células del tracto respiratorio y hepatocitos. (Dijkman y van der Hoek, 2009).

Los viriones son lábiles en el medio ambiente, siendo sensibles al calor, a los disolventes lipídicos, al formaldehído, a los agentes oxidantes y a detergente no iónicos. Su estabilidad a bajos valores de pH es variable, siendo en algunos casos viables a un pH menor a 3. (Quinn *et al.*, 2011).

6.1.2. Grupos de coronavirus

Los virus ARN poseen una distribución dinámica de variantes con un genoma estrechamente relacionado, pero no idéntico, centrado en una secuencia maestra, concepto que se conoce como cuasiespecie. Los coronavirus al ser virus ARN tienen un enorme potencial para generar diversidad genética y presenta altas tasas de mutación, de aproximadamente una mutación por genoma y ciclo de replicación. (van der Hoek, Pyrc y Berkhout, 2006).

Junto a la alta tasa de mutación, las recombinaciones entre virus cercanos filogenéticamente aumentan aún más la diversidad genética. Por tanto, los coronavirus tienen una elevada capacidad para adaptarse rápidamente a los cambios del entorno. (van der Hoek, Pyrc y Berkhout, 2006). (Quinn *et al.*, 2011).

Todos los **coronavirus humanos** tienen origen animal: incluyen HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-

OC43, HCoV-HKU1, SARS-CoV y MERS-CoV. Se considera que el SARS-CoV, MERS-CoV, HCoV-NL63 y HCoV-229E proceden de murciélagos; mientras que HCoV- OC43 y HKU1 se originaron en roedores. (Cui, Li y Shi, 2019). Se sospecha que el SARS-CoV-2 tiene su origen en el murciélagos, pero aún se encuentra en estudio. (Liu *et al.*, 2020).

Los coronavirus humanos de baja patogenicidad incluyen las especies HCoV-229E y HCoV-NL63 pertenecientes al género Alphacoronavirus, y HCoV-OC43 y HCoV-HKU1 pertenecientes al género Betacoronavirus. (Reina *et al.*, 2014).

Por lo general, todos ellos tienen un periodo de incubación de entre 2 y 5 días y cursan con una sintomatología leve de resfriado común, dolor de cabeza, tos, fiebre y alteraciones del epitelio nasal, pero ocasionalmente se relaciona con infecciones del tracto respiratorio inferior más graves en niños, ancianos y personas inmunodeprimidas. (Liu *et al.*, 2006). (van der Hoek, Pyrc y Berkhout, 2006). (Su *et al.*, 2016). (Villamil-Gómez *et al.*, 2020).

En el caso del HCoV-OC43 un estudio realizado en ratones confirmó que es capaz de dañar el sistema nervioso central provocando encefalitis agudas, y reflejos anormales y disminución de la actividad motora meses después de la infección. Aunque los ratones no son el huésped natural, puede ayudar a comprender las consecuencias neuropatológicas de las infecciones de otros coronavirus. (Jacomy *et al.*, 2006).

Hay ocasiones en las que el cuadro se agrava debido a la infección de un segundo virus que complica el estado del paciente, como pueden ser el virus de la influenza A H3N2, virus respiratorio sincitial, parainfluenza-3 o metaneumovirus humano. (van der Hoek, Pyrc y Berkhout, 2006).

Los coronavirus humanos de alta patogenicidad son SARS-CoV-2, SARS-CoV y MERS-CoV que se incluyen en el género Betacoronavirus. (Dhama *et al.*, 2020).

Estos virus causan infecciones tanto en el tracto respiratorio superior como en el inferior, por lo que son de peor pronóstico que los anteriores, especialmente en ancianos y personas inmunodeprimidas. En el caso del SARS-CoV-2, numerosos estudios han descrito otras manifestaciones clínicas relacionadas con otros sistemas diferentes al respiratorio, y que afectan al sistema nervioso, al cardiovascular, al oftalmológico, al otorrinolaringológico (destaca la disfunción olfatoria y del gusto), al dermatológico y al hematológico (destacan los fenómenos trombóticos). (Romero *et al.*, 2020). (Zheng *et al.*, 2020a). (Lechien *et al.*, 2020).

El **SARS-CoV** se identificó a finales de febrero de 2003 tras el brote del *Síndrome Respiratorio Agudo y Severo* (SARS), iniciándose a comienzos del 2002 en Asia y provocando una epidemia en la que más de 8.000 personas se infectaron, entre el 20-30% de pacientes requirieron ventilación asistida y tuvo una mortalidad del 10% aproximadamente. La OMS emitió una alerta sanitaria global exitosa, ya que desde el año 2004 no se ha reportado ningún caso. (World Health Organization, 2020a).

En septiembre del 2012 se identificó un nuevo coronavirus en Arabia Saudí que actualmente se considera endémico. Se trataba del virus del **MERS-CoV** que produce el *Síndrome Respiratorio de Oriente Medio*. Se originó una nueva alerta sanitaria por parte de la OMS y desde entonces se han ido produciendo diversos brotes secundarios en diferentes países (Imagen 2), llegando a confirmar por pruebas laboratoriales un total de 2.494 casos y 858 muertes por esta causa, lo que supone una tasa de mortalidad del 34,4%. (World Health Organization, 2020b).

El actual brote de la enfermedad debido al **SARS-CoV-2** surgió en la ciudad china de Wuhan y los primeros casos que se reportaron a la oficina de la OMS fueron el 31 de diciembre de 2019 en China. Se trataba de una serie de 27 casos de neumonía de etiología desconocida. (Wu et al., 2020). (Imagen 3).

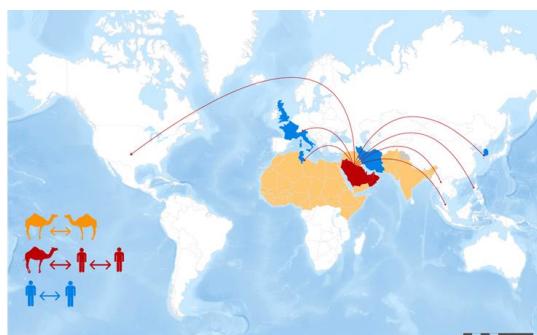


Imagen 2. Distribución y vía de contagio del MERS-CoV. (World Health Organization, 2019).

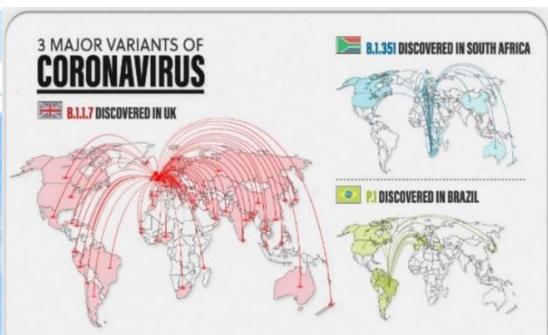


Imagen 3. Distribución y expansión de las principales variantes de la COVID-19. (Ang, 2021).

6.1.3. Coronavirus en animales

También son numerosas las diferentes cepas de coronavirus que afectan al mundo animal: en porcino destacan el virus de la gastroenteritis transmisible porcina (TGEV), el virus de la encefalomielitis hemoaglutinante porcina (PHEV), el coronavirus respiratorio porcino (PRCV), el virus de la diarrea epidémica porcina (PEDV) y deltacoronavirus porcino (PDCoV). (Quinn et al., 2011). (Piñeros y Mogollón, 2015).

En vacuno existe un coronavirus bovino (BCoV) que se asocia a tres síndromes clínicos diferentes, que son síndrome diarreico neonatal del ternero, disentería de invierno en vacas adultas y problemas respiratorios en los que se incluye la fiebre de embarque. (Betancourt *et al.*, 2006). (Quinn *et al.*, 2011).

Se han descrito dos formas distintas de infecciones por **coronavirus en conejos**. La infección gastrointestinal por coronavirus, con signos clínicos de letargia, diarrea, timpanismo y con un 100% de mortalidad. En los hallazgos de necropsia se encontró tiflitis y el contenido del ciego acuoso. Además, había inflamación y edema de la mucosa de todo el tracto intestinal. Existe un alto nivel de reacciones cruzadas con los virus de otros mamíferos, lo cual puede provocar confusión en los resultados de algunas pruebas de laboratorio. (Rosell, 2000).

La segunda forma provoca una enfermedad que da lugar a efusión pleural y cardiomiotitis, con signos clínicos de fiebre, anorexia, pérdida de peso, atonía, debilidad muscular, taquipnea, iridocicitis, insuficiencia circulatoria y muerte. En estos casos se desconoce si el virus es un patógeno natural del conejo, ya que hay pocos casos descritos. Las reacciones cruzadas se han observado con la peritonitis infecciosa felina (PIF), con un coronavirus canino, con el virus de la gastroenteritis transmisible y con un coronavirus humano. (Rosell, 2000).

6.1.4. Claves epidemiológicas de los coronavirus

6.1.4.1. Hospedadores, reservorios y salto interespecífico

El origen no está totalmente claro, pero es evidente que actividades humanas que afectan directamente al medio ambiente de una forma descontrolada, como comercios ilegales, la caza y el consumo de animales silvestres, la perturbación de los espacios naturales o la sobreexplotación ganadera, dañan la biodiversidad y su efecto protector, lo que causa un efecto perjudicial sobre nosotros mismos por transmisión de agentes patógenos. Solamente conocemos un 1% de los virus presentes en animales silvestres y se sabe muy poco sobre su propagación y cuáles son las especies hospedadoras. (Lloret *et al.*, 2020).

Se ha discutido sobre la fuente primaria, pero casi no queda ninguna de que su origen es animal y por tanto nos enfrentamos a una posible zoonosis. La teoría más aceptada es que SARS-CoV-2 haya surgido por selección natural a partir de otras especies del género Betacoronavirus. Todo lo anterior tiene su fundamento en que se han encontrado Betacoronavirus genéticamente muy similares en murciélagos (como el virus BatCoV RaTG13, que infecta a la especie *Rhinolophus*

affins) y en pangolines malayos (con varias secuencias detectadas en la especie *Manis javanica*). (Silva-Jaimes, 2020).

El salto directo desde estos mamíferos a los humanos es muy poco probable, y se cree que existe un hospedador intermediario como ya ocurrió con las civetas y con los camellos para el SARS-CoV y el MERS-CoV, respectivamente. (Dabanch, 2021). La cepa que produce la COVID-19 podría haberse separado filogenéticamente de los coronavirus del murciélagos y haber estado circulando entre pangolines, serpientes y humanos al menos durante 40 años. (Silva-Jaimes, 2020). SARS-CoV-2 es incapaz de replicarse en los insectos. (Huang *et al.*, 2020).

Hasta el momento se ha identificado la infección natural en perros, gatos, tigres, leones y visones, y todo apunta a que los hurones, hámsteres y macacos también podrían infectarse. Además de ser susceptibles a la infección, la transmisión del virus entre individuos de la misma especie es posible en gatos, hurones, visones, hámsteres y macacos. En el caso del visón, además del contagio horizontal, existe la sospecha de que pueden transmitirlo al humano. (Lloret *et al.*, 2020).

A pesar de lo anterior, desde la OIE, los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) o la Asociación Americana de Medicina Veterinaria (AVMA) afirman que los animales domésticos no desempeñan un papel epidemiológico relevante en la propagación de la enfermedad, ya que la mayoría de los casos animales descritos han mostrado una sintomatología leve o inexistente refiriendo un contacto previo con personas diagnosticadas de COVID-19 o con sospecha de enfermedad como causa más probable de contagio. (Lloret *et al.*, 2020).

Aún no hay suficiente información para confirmar si perros y gatos pueden transmitir la enfermedad a los humanos una vez que se contagian. (Lloret *et al.*, 2020). Con todo, hay que tener en cuenta que el contacto con otras especies puede introducir nuevas variantes en los humanos que resulten en modificaciones de transmisibilidad o virulencia y en una disminución de la eficacia del tratamiento y de la vacuna. (OIE, 2020).

6.1.4.2. Mecanismos de transmisión

Aunque todo apunta a que el origen se encuentra en la transmisión desde una especie animal a persona, la fuente de contagio principal actualmente es la transmisión persona-persona. (Lloret *et al.*, 2020).

Con la evidencia científica acumulada, se considera que SARS-CoV-2 puede transmitirse de **persona a persona** por diferentes vías, siendo la principal la inhalación de las gotas y aerosoles respiratorios emitidos por una persona infectada. En un segundo plano existe la posibilidad de contagio por contacto. (Ministerio de Sanidad, 2021).

También existe la posibilidad de contagio por **contacto indirecto** a través de las manos u objetos contaminados de las secreciones respiratorias de la persona con SARS-CoV-2 y con las mucosas de las vías respiratorias y la conjuntiva del susceptible. Además, se ha descrito la transmisión vertical mediante la placenta, aunque es poco frecuente. (Ministerio de Sanidad, 2021).

Se ha sospechado de otras **posibles vías de transmisión** como la orina y las heces en las que se ha encontrado el genoma y el virus infectivo, pero por el momento no existe documentación científica para confirmarlas como tales. (World Health Organization, 2020c). (World Health Organization, 2020d). (Yeo, Kaushal y Yeo, 2020). (Holshue, *et al.*, 2020). En el semen se ha detectado el virus en la fase aguda de algunos pacientes, pero su viabilidad está por demostrar. (Pan *et al.*, 2020). (Paoli *et al.*, 2020). (Li *et al.*, 2020a). Por último, la posibilidad de transmitir el virus a través de la sangre o hemoderivados se considera muy baja, porque por una parte la carga viral de las personas con viremia es muy baja y además no se ha referido ningún caso. (World Health Organization, 2020d).

La Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) ha realizado un estudio sobre la transmisión del virus mediante alimentos o agua, concluyendo en que en la actualidad no hay evidencia de que sean una posible fuente de contaminación. (European Food Safety Authority, 2020).

Varios estudios indican que una parte importante de los pacientes infectados que han transmitido el virus lo han hecho durante el periodo presintomático. De hecho, la mayor capacidad infectiva se alcanza justo antes de mostrar los primeros síntomas. (He *et al.*, 2020).

En base a los hallazgos de estudios de contactos, actualmente se considera que la transmisión del virus desde una persona infectada comienza 1-2 días antes del inicio de los síntomas y puede prolongarse hasta 10 días después, aunque el periodo infectivo varía en función de la gravedad y la persistencia del cuadro clínico, teniendo en cuenta también la carga viral. Una vez contraída la infección, la media del periodo de incubación se estima de entre 5 y 6 días, con un rango de 1 a 14, desarrollándose en el 97,5% de los casos sintomáticos a los 11,5 días tras la exposición. Puntualmente, se han descrito casos de hasta 27 días de incubación. (Lauer *et al.*, 2020). (Gráfico 1).

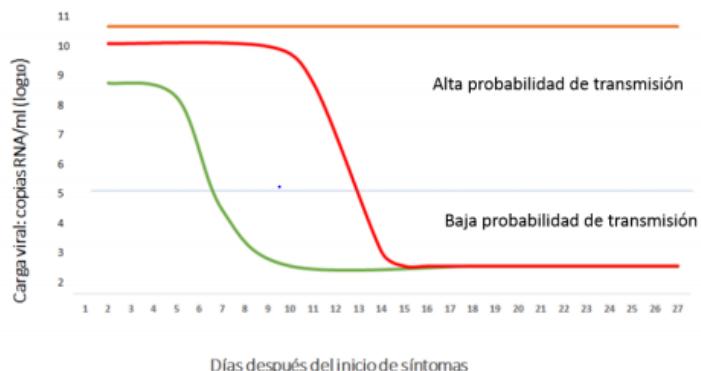


Gráfico 1. Dinámica de la reducción de la carga viral en casos leves asintomáticos (línea verde), graves (línea roja) y críticos (línea naranja). La capacidad de transmisión es progresivamente decreciente con el paso del tiempo. (Ministerio de Sanidad, 2021).

No se tiene la certeza aún de si SARS-CoV-2 seguirá un patrón estacional similar al de otros virus respiratorios, como la gripe o los coronavirus causantes de los catarros comunes; parece ser que según los estudios realizados al respecto apuntan a que la transmisión puede ser menor en verano. (Lipsitch, 2020).

6.1.5. Base inmunológica y relación con la patogenia

Al igual que el SARS, el SARS-CoV-2 penetra en la célula humana mediante la interacción de la proteína S con su receptor, la **enzima convertidora de angiotensina 2** (ACE2), una exopeptidasa de membrana cuya función es transformar la angiotensina I en angiotensina 1-9 y la angiotensina II en angiotensina 1-7. Dichos productos de reacción tienen efecto vasodilatador, antifibrosis, antiinflamatorio y favorecen la natriuresis. (Tikellis y Thomas, 2012). (Ministerio de Sanidad, 2021).

En ensayos con animales se ha comprobado que la ausencia de ACE2 da lugar a un mayor daño pulmonar en el síndrome de dificultad respiratoria agudo y la sobreexpresión de ACE2 protege frente al mismo. (Imai *et al.*, 2005). (Garabelli *et al.*, 2008). (Stewart, Lazartigues y Lucchesi,

2008). (Kassiri *et al.*, 2009). En casos graves de COVID-19 se han detectado niveles elevados de angiotensina II que se han correlacionado con la carga viral de SARS-CoV-2 y el daño pulmonar; tal desequilibrio del sistema renina-angiotensina podría deberse a la pérdida de la función de la enzima por la infección viral, y provoca alteraciones en la presión arterial y desequilibrio de líquidos y electrolitos, lo que aumenta la inflamación y permeabilidad vascular en vías respiratorias. (Li *et al.*, 2003). (Kuba *et al.*, 2005). (Liu *et al.*, 2020). (Tay *et al.*, 2020).

En la respuesta a la infección, el sistema inmunológico pone en marcha dos tipos de inmunidad: la **inmunidad innata**, que da una respuesta rápida cuando se detecta cualquier agente extraño para el organismo y la **inmunidad adaptativa**, la cual proporciona una respuesta lenta. (Chowdhury *et al.*, 2020). La respuesta inmune a las infecciones será dinámica, y hay que evaluarla a lo largo del tiempo. (Bolouri *et al.*, 2021).

Una vez que el virus penetra en el organismo el primero en actuar es el sistema innato, que incluye neutrófilos, monocitos, células dendríticas plamocitoides (pCDs) y células natural killer (NK). En cambio, la respuesta inmunitaria adaptativa se desarrolla a los días o semanas, y la lleva a cabo las células T y B. Detectar las variaciones que se producen entre dichas poblaciones de células conforme avanza la enfermedad puede dar una idea de la evolución del paciente (Bolouri *et al.*, 2021), ya que la propia respuesta inflamatoria en ocasiones es tan agresiva que causa daño en las vías respiratorias. Por lo tanto, la gravedad de la enfermedad no solo se debe a la infección viral sino también a la respuesta inmune exacerbada del huésped. (Wong *et al.*, 2004).

Tras la entrada del virus y su multiplicación, se inicia destrucción de células pulmonares a nivel local, lo cual provoca que macrófagos y monocitos acudan a la zona y liberen citoquinas, activando la respuesta inmunitaria adaptativa de las células T y B como respuesta a la infección. En algunos casos esto será suficiente para frenar el proceso, pero puede darse la situación de que se produzca una **respuesta inmunitaria disfuncional** que derive a una patología pulmonar grave e incluso sistémica. (Tay *et al.*, 2020).

El daño inicial en los pulmones se debe a que SARS-CoV-2 es un virus tipo citopático (Park *et al.*, 2020), lo que significa que inducen la muerte de células epiteliales de vías respiratorias en la fase de replicación. (Zhang *et al.*, 2020). Esta muerte celular se cree que es por un mecanismo llamado **piroptosis**, lo que significaría que es dependiente únicamente de la caspasa-1, cuya función es procesar los precursores de las citoquinas inflamatorias IL-1 β e IL-18, activándolos. En este caso, el virus activaría la caspasa-1, lo cual provoca la fragmentación del ADN y lisis

celular, facilitando en este momento la salida al exterior de las citoquinas IL-1 β e IL-18 que previamente había activado la caspasa-1, liberándose contenido proinflamatorio intracelular. A este fenómeno se le asocian también pérdidas vasculares. (Sperandio, de Belle y Bredesen, 2000). (Fink y Cookson, 2005). (De Toro, 2006). (Pedreáñez, Mosquera y Muñoz, 2020). Está demostrado que la IL-1 β se eleva en la infección de SARS-CoV-2. (Huang *et al.*, 2020).

Las células epiteliales alveolares y macrófagos alveolares detectan mediante una serie de receptores de reconocimiento de patrones (PRR) a los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) liberados. Los PRR son proteínas que se expresan principalmente en células presentadoras de antígeno y los PAMP son moléculas que el sistema inmune es capaz de reconocer, que en este caso se trata del ARN viral y de patrones moleculares asociados a daños (DAMP), en los cuales se incluyen ATP, ADN y oligómeros ASC. (Tay *et al.*, 2020).

Debido a esto se produce la ola de inflamación local, que conlleva un aumento de la secreción de citoquinas inflamatorias y quimiocinas IL-6, IFN γ , MCP1 e IP-10 en sangre (Huang *et al.*, 2020) (Zhang *et al.*, 2020), que atrae a la zona infectada a células inmunitarias (principalmente monocitos) y linfocitos T desde la sangre. (Xu *et al.*, 2020). (Tian *et al.*, 2020). El reclutamiento a pulmones de células inmunitarias y la infiltración de linfocitos en las vías respiratorias explican la linfopenia y el aumento del ratio neutrófilos-linfocitos que se observan en alrededor del 80% de pacientes con COVID-19. (Guan *et al.*, 2020). (Qin *et al.*, 2020).

En la mayoría de los casos, las células reclutadas eliminan la infección del pulmón, la respuesta inmune retrocede y los pacientes se recuperan. Sin embargo, como ya se ha mencionado anteriormente, puede producirse una respuesta inmune disfuncional que agrave la situación, originándose una **tormenta de citoquinas** y como resultado una inflamación pulmonar generalizada. (Tay *et al.*, 2020). Esto se pone de manifiesto por niveles plasmáticos más elevados de IL-2, IL-7, IL-10, factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), IP-10, MCP1, proteína inflamatoria de macrófagos 1 α (MIP1 α) y factor de necrosis tumoral (TNF). (Huang *et al.*, 2020).

Cabe destacar que existe una población de macrófagos (FCN1+) derivados de monocitos que se encuentra en altas concentraciones en el líquido de lavado broncoalveolar (Liao *et al.*, 2020) y un mayor porcentaje de monocitos inflamatorios CD14+ y CD16+ (que secretan MCP1, IP-10 y MIP1 α que contribuyen a la tormenta de citoquinas) en la sangre periférica de pacientes con COVID-19 grave en comparación a los casos leves. (Tay *et al.*, 2020). (Zhou *et al.*, 2020).

El mecanismo por el cual SARS-CoV-2 altera la respuesta de las citocinas aún se desconoce, pero se sospecha que al igual que SARS-CoV y MERS-CoV implanta múltiples estrategias mediante sus proteínas estructurales y no estructurales que interceptan en la producción del interferón, proceso fundamental en la respuesta antiviral innata. (Tay *et al.*, 2020). (García-Salido, 2020).

Estas estrategias ocurrirían en varias etapas de la vía de señalización del interferón, interviniendo en el reconocimiento de PRR del ARN viral (Versteeg *et al.*, 2007) (Sun *et al.*, 2012) (Siu *et al.*, 2014), evitando la señalización de PRR a través de TBK1/inhibidor de la subunidad ε de la quinasa del factor nuclear κB (IKKε), TRAF3 e IRF3 (Frieman *et al.*, 2009) (Siu *et al.*, 2014), previniendo la señalización del interferón en etapas posteriores del proceso a través de STAT1 (Frieman *et al.*, 2007) y mediante la degradación de ARNm del huésped e inhibiendo la traducción de la proteína el huésped. (Narayanan *et al.*, 2008). El antagonismo de la respuesta al interferón facilita la replicación viral, lo que conlleva una mayor liberación de productos de piroptosis que pueden inducir aún más las respuestas inflamatorias aberrantes. (Tay *et al.*, 2020).

La infiltración masiva de células inflamatorias puede provocar por sí misma daño pulmonar por la secreción excesiva de proteasas y especies reactivas de oxígeno, además del daño directo que causa el virus. (Tay *et al.*, 2020). Ambos en conjunto dan lugar a un daño alveolar difuso, por descamación de células alveolares, formación de membranas hialinas y edema pulmonar (Xu *et al.*, 2020) (Tian *et al.*, 2020), lo que dificulta el intercambio de gases y facilita la colonización de agentes secundarios. (Tay *et al.*, 2020).

Por otro lado, se sospecha de la posible presencia del virus en otras células diferentes a las pulmonares, como son los **linfocitos T** (Gu *et al.*, 2005), **macrófagos** (Cheung *et al.*, 2005) (Yilla *et al.*, 2005) (Tseng *et al.*, 2005) y **células inmunitarias derivadas de monocitos** (Law *et al.*, 2005). Las consecuencias derivadas de la infección celular en el caso de los linfocitos T sería un incremento añadido de linfopenia (Gu *et al.*, 2005) y en el caso de las células inmunitarias una adición más a la producción de citoquinas. (Cheung *et al.*, 2005). (Yilla *et al.*, 2005). (Tseng *et al.*, 2005). (Law *et al.*, 2005).

Por último, queda por explicar la respuesta adaptativa frente al virus. Las células T y B se detectan en la sangre a la semana del inicio de los síntomas aproximadamente. Las células T CD8+ son importantes porque atacan y eliminan directamente a células infectadas por virus, mientras que las células T CD4+ son determinantes para cebar tanto a las células T CD8+ como a las células B y además las T CD4+ serán responsables del reclutamiento de células inmunitarias

mediante su producción de citoquinas. (Tay *et al.*, 2020).

En pacientes con COVID-19, se va produciendo una disminución progresiva en la población de células T por lo que hay una menor diversidad funcional, lo cual predice una enfermedad de curso grave. (Zheng *et al.*, 2020b). Las células T CD4+ específicas de SARS-CoV expresan IFN γ , TNF e IL-2 por lo que se piensa que los pacientes infectados presentan una respuesta de células TH1 y utilizan principalmente la inmunidad celular para controlar la infección, hecho que pudiera extrapolarse en la infección por SARS-CoV-2. (Oh *et al.*, 2012). (Shin *et al.*, 2019).

Respecto a las células B, se ha descrito la elevación de IgM a partir del día 9 desde el inicio de los síntomas y desde el día 14 para las IgG. La magnitud de la respuesta de anticuerpos neutralizantes parece estar correlacionada con la severidad de la enfermedad, siendo menor en individuos asintomáticos y menos duradera en el tiempo. El objetivo principal de estos anticuerpos será la glucoproteína S. (Dabanch, 2021). Parece que existe una parte de pacientes incapaz de desarrollar anticuerpos de larga duración contra SARS-CoV-2. Se está investigando si este tipo de pacientes son susceptibles a la reinfección. (CGTN, 2020).

Debido a la linfopenia de células T y reducción de su funcionalidad, **las inmunoglobulinas producidas por las células B representan la única vía eficaz para combatir la infección**. Las IgM son las primeras en aparecer, pero su acción es corta en el tiempo. En cambio, las IgG son una defensa a largo plazo contra el virus, porque, aunque alcanzan la máxima concentración durante la fase de convalecencia y tienen a disminuir tras la recuperación del paciente, las células B de memoria tienen capacidad de producirlas en posibles contactos posteriores. (Li *et al.*, 2020b). (Ju *et al.*, 2020).

6.2. ESTUDIO DE CAMPO

La segunda parte del trabajo se ha centrado específicamente en el estudio, en condiciones de campo, por un lado, de coronavirus en conejos y de COVID-19 en personas de esas granjas, y, por otro lado, en el estudio y aproximación a la identificación de posibles situaciones de riesgo ligadas a las condiciones de manejo y producción de aquellas granjas.

La presencia de rotavirus y coronavirus es frecuente en conejos que sufren síntomas digestivos, aunque suelen acompañarse de otras infecciones secundarias parasitarias, como coccidios y criptosporidios, o bacterianas, como colibacilosis enteropatógenas y clostridios. (Morisse, 1990). Ambos virus producen diarrea, deshidratación, distensión abdominal, anorexia y letargia, que originan cierta mortalidad, la cual se eleva en el caso de procesos concomitantes. (Sánchez y Selva, 2020).

Según los expertos del sector en algún momento a lo largo del tiempo en todas las explotaciones se da un brote sospechoso de rotavirus y/o coronavirus, y es excepcional encontrar una granja en la cual nunca ha habido indicios de la presencia de estos virus, por lo que es bastante común.

6.2.1. Distribución y características de las infecciones por coronavirus en las explotaciones estudiadas

En el caso de las 23 explotaciones de conejos estudiadas se ha observado que, a lo largo de los dos últimos años, en 11 explotaciones se ha presentado un cuadro clínico compatible con una infección por coronavirus de conejos (RbCoV) (siempre desde la perspectiva clínica), lo que supone que en un 47,8% de las explotaciones se ha considerado que el virus ha circulado en la granja durante los dos últimos años. (Gráfico 2).

El diagnóstico de sospecha de estas explotaciones se ha basado en el criterio, desde el punto de vista clínico y epidemiológico, del veterinario responsable y codirector de este trabajo que se ha caracterizado por: en gazapos lactantes a partir de 7 días de vida aparición de diarreas muy líquidas, transparentes en el caso de muy pequeños tomando tonalidades algo más oscuras cuando llegan a los 20 días y asociada a madres de primer y segundo parto. No son amarillentas (causadas por *E. coli*) ni verdosas (causadas por *Salmonella*).

Además, él mismo señala que la mortalidad es más baja que en las infecciones por las bacterias indicadas, pero se observa retraso en el crecimiento con heterogeneidad de peso entre los gazapos afectados en el cebo. No responde a antibioterapia ni a acidificación, y además este tratamiento incrementa la incidencia de la patología. Responde bien a terapias mediante probióticos y prebióticos. Rotavirus es más prevalente que coronavirus, pero no se descarta la aparición de este último e incluso sinergias entre ambos.

Hasta el momento actual, ha sido poco habitual que se procediese a realizar la confirmación diagnóstica de este tipo de infecciones a través del laboratorio, bien por su complejidad técnica, (es necesario trabajar con cultivos celulares), o bien porque en general, detrás de estas infecciones se suele producir la acción de patógenos secundarios de tipo bacteriano (colibacilosis) o parasitario (coccidiosis) que suelen ser los responsables del cuadro grave y por tanto, suelen ser estos los que el veterinario busca identificar para poner en marcha el tratamiento correspondiente.

De los 11 casos sospechosos (Gráfico 2), se realizó el diagnóstico laboratorial en 3 de ellos que resultaron positivos (diagnósticos realizados en laboratorios externos e independientes al trabajo), lo que supone que solo en el 13,1% de las explotaciones hay constancia laboratorial de

infecciones por coronavirus. (Gráfico 3).

Las 12 explotaciones que se han considerado negativas no han presentado, ni en los dos últimos años considerados clave para este trabajo ni consta en sus historiales que, en épocas anteriores, se haya sospechado de infecciones por coronavirus, lo que nos llevó a considerarlas realmente negativas. (Gráfico 2).

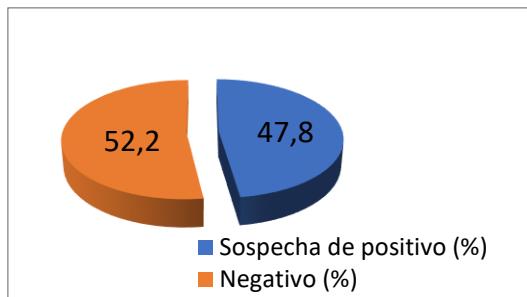


Gráfico 2. Prevalencia de coronavirus (sospecha) en las granjas de conejo.

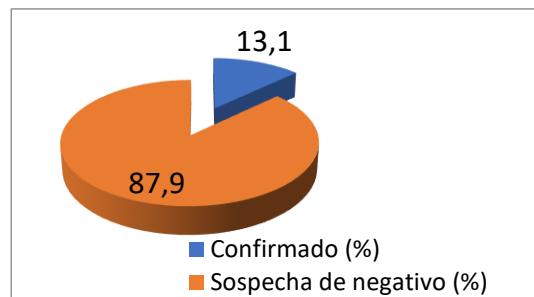


Gráfico 3. Prevalencia de coronavirus (confirmado) en las granjas de conejo.

6.2.2. La COVID-19 en personas de las explotaciones estudiadas y en su entorno

El trabajo de campo ha continuado con la recopilación y análisis de datos sobre casos de COVID-19 en personas relacionadas con las granjas de conejos en las que hemos trabajado.

De las 23 explotaciones estudiadas, en 13 de ellas (56,5%) se han presentado casos de COVID-19 en personas relacionadas con el entorno, (directa o indirectamente), con las granjas de conejos (Gráfico 4):

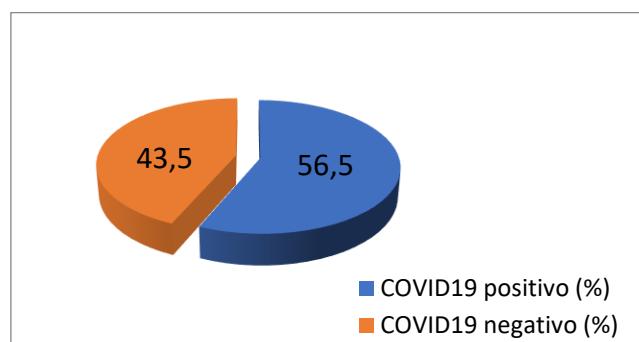


Gráfico 4. Prevalencia de casos COVID-19 en el entorno de las granjas.

Para valorar la posible relación entre los casos de COVID-19 en personas y el entorno sanitario y de manejo de las granjas de conejos, se ha analizado individualmente la presentación de la enfermedad (COVID-19) en una parte de las granjas estudiadas. La información utilizada se puede observar en la tabla 3:

NÚMERO DE EXPLOTACIÓN	PERSONAS VINCULADAS A LA EXPLOTACIÓN	ENFERMAS Y RELACIÓN CON LA GRANJA	SANAS Y RELACIÓN CON LA GRANJA	CURSO DE LA COVID-19
1	Padre, madre y sus dos hijos	Padre e hijos, ayuda esporádica	Madre, encargada de la explotación	Leve
2	Marido, esposa y padres de él	Marido, encargado de la explotación y esposa, ajena a la explotación	Padres del marido, ayuda en la explotación	Leve
3	Padre, madre, sus dos hijos, 5 empleados y veterinario	Padre, encargado de la explotación y madre, ayuda en la explotación	Hijos, ayuda en la explotación, los 5 empleados y el veterinario	El padre leve y la madre grave
4	Empresario y 4 empleados	Empresario, presente en la granja diariamente	4 empleados	Leve
5	6 empleados	Infectado (no enfermo) uno de ellos	6 empleados	Asintomático
6	Padre, madre y su hijo	Madre, ajena a la granja	Padre e hijo, encargados de la explotación	Grave
7	5 empleados en la explotación y una trabajadora de una tienda (misma empresa)	Trabajadora, ajena a la explotación	5 empleados (mantienen contacto con la infectada)	Muy grave
8	Encargado de la explotación y su familia	Encargado de la explotación	Familia, ajena a la explotación (hay algún infectado)	Leve
9	Empresa multidisciplinar	Surgen varios brotes	Empleados de la granja de conejos	Se desconoce
10	Encargado de la explotación y su familia	Familia, ajena a la explotación	Encargado de la explotación (no infectado)	Leve
11	Encargado de la explotación, su padre, su madre y 3 empleados	Padre, visita la explotación frecuentemente y madre, ajena a la explotación	Encargado de la explotación y los 3 empleados	Leve
12	Padre, madre y su hija	Padre, encargado de la explotación, y madre e hija, ajena a la explotación		El padre gravedad media, ellas leve
13	Padre, hija y un empleado	Hija, ajena a la explotación	Padre, encargado de la explotación y el empleado	Leve
14		Sin casos		
15		Sin casos		
Veterinario 1	Explotaciones de cunicultura y avicultura	Enfermo		Gravedad media
Veterinario 2	Explotaciones de cunicultura y ovino	Enfermo		Muy grave

Tabla 3 - Distribución de los casos de COVID-19 en personas del entorno de las granjas estudiadas (datos correspondientes a aquellas granjas de las que hemos obtenido información fiable respecto a los casos de COVID-19). Los últimos 2 datos de la tabla 3 hacen referencia casos de veterinarios de conejo que han resultado positivos a COVID-19 y a su forma de presentación.

Si bien los resultados se basan en la información aportada voluntariamente por las personas que tienen alguna relación con las granjas y que la confirmación de las observaciones requeriría de diagnósticos sistemáticos y de su seguimiento en el tiempo, sí se pone de manifiesto que en aquellos entornos familiares en los que se han producido casos de COVID-19, las personas del grupo que tenían un contacto permanente con la granja y los animales no la han presentado, o en la mayoría de los casos lo han hecho de forma más leve, lo que deja abierta la incógnita de las razones por las que eso es así. Los casos más significativos son:

- En el caso número 1 en una familia en la que todos mantienen íntimo contacto entre sí, la única que resulta sana es la encargada de la explotación.
- En el caso número 5, hay 5 personas en contacto con un positivo y ninguno se infecta. Además, el empleado positivo pasa la COVID-19 de forma asintomática.
- El caso 6 llama mucho la atención, puesto que en una familia de 3 personas la única que enferma y de forma grave es la madre, coincidiendo que no visita la explotación.
- En el caso 7 hay 5 empleados en contacto con la paciente positiva, y ninguno enferma.
- En el caso 9 a pesar de la aparición de brotes en la empresa, los cunicultores no enferman en ninguna ocasión.
- En los casos 10, 11 y 13 los encargados de las explotaciones no enferman, a pesar de tener contactos positivos muy cercanos.
- A lo anterior se puede añadir que, en la gran mayoría de los casos, cuando enferman los encargados de las explotaciones el curso de la enfermedad es leve.
- En contraposición a todo esto se encuentran los casos de los veterinarios, ambos sufren la COVID-19 y de forma grave. Esto podría deberse a que su actividad laboral no implica la estancia continua en las granjas como es el caso de los ganaderos, realizando visitas transitorias solamente cuando corresponde.

6.2.3. Potenciales indicadores de riesgo

A partir de los datos observados en el apartado anterior, nos planteamos valorar qué condiciones de las explotaciones estudiadas podrían ser utilizadas como indicadores de riesgo para la aparición y desarrollo de infecciones y enfermedades de tipo de coronavirus. Las condiciones de manejo y producción, que han sido estudiadas, así como las condiciones y niveles de riesgo que se le han asignado, pueden observarse en la tabla 4:

		SÍ	NO	OCASIÓNAL		TAMAÑO
MANEJO EN BANDAS		50%	50%		PEQUEÑO (<20)	14%
VALLADO PERIMETRAL		79%	21%		MEDIANO (>20 Y <50)	57%
ACCESO RESTRINGIDO		86%	14%		GRANDE (>50)	29%
VADO SANITARIO		0%	100%			
EXIGENCIAS A PROVEEDORES		46%	54%			DENSIDAD
ENTRADA DE VEHÍCULOS		71%	29%		BAJA	0%
ACCESO DE PERSONAL AJENO		100%	0%		MEDIA	50%
MOVIMIENTO DE CONEJOS		36%	43%	21%	ALTA	50%
MOVIMIENTO DE CADÁVERES		100%	0%			
MOVIMIENTO DE OPERARIOS		93%	7%			N.º DE NAVES SEPARADAS
MOVIMIENTO DE VEHÍCULOS		0%	100%		1	14%
LIMPIEZA Y DESINFECCIÓN		93%	7%		2	64%
LIMPIEZA DE ESTIÉRCOL		14%	50%	36%	3	22%
LIMPIEZA DE JAULAS		93%	0%			
DESINFECCIÓN		7%	21%	72%		EMPLEADOS
DESINSECTACIÓN		36%	21%	43%	≤1	0%
REPOSICIÓN EXTERNA		43%	57%		>1	100%
MISMO ORIGEN DE REPOSICIÓN		43%	57%			
CUARENTENA		7%	93%			HUMEDAD
	ACCESO OTROS ANIMALES	MEDIDAS SANITARIAS			MUY VARIABLE	36%
NO	25%	29%		DESPARAS. + VACUNAS	VARIABLE	43%
PERROS	58%				ESTABLE	21%
GATOS	8%	71%		NINGUNA		TEMPERATURA
OTROS	8%				VARIABLE	29%
		VENTILACIÓN	CONTROL		SEMICONTROLADA	57%
DEPRESIÓN	64%	57%	AUTOMÁTICO	ESTABLE	ESTABLE	14%
SOBREPRESIÓN	0%					
						MEDIDAS A PERSONAL AJENO
NATURAL	36%	43%	MANUAL	NINGUNA		36%
				DUCHADO PREVIO		0%
				BUZO/BATA		29%
				CALZAS		0%
				VARIOS (2/3/4)		35%
		MEDIDAS PARA VEHÍCULOS				
PEDILUVIO		7%				
DESINFECCIÓN RUEDAS		0%				
CARGA/DESCARGA EXT.		7%				
NINGUNA MEDIDA		86%				

Tabla 4 – Distribución de las características de producción y manejo en las granjas estudiadas.

La mayoría posee vallado perimetral y acceso restringido, lo cual limita de forma general la entrada a las explotaciones, sin embargo, en el 100% se permiten visitas de personal ajeno lo que supone un riesgo. Con respecto a la limpieza y desinfección, un porcentaje muy alto la desempeña de forma general y de forma específica sobre las jaulas, pero la gestión del estiércol es una tarea pendiente en la mitad de las explotaciones. El control de parámetros ambientales

es de relevante importancia, ya que son factores que si sufren fluctuaciones influirán en la aparición de infecciones y enfermedades, por lo que como indican los porcentajes debería de mejorarse en muchos casos.

Más de la mitad de las granjas tiene 2 naves separadas, y en algunos casos incluso 3. Además, en el 50% de ellas el manejo es mediante bandas. Esto es positivo porque se limita la difusión de patógenos en caso de que aparezca algún brote. Por último, casi la mitad de las granjas tiene reposición externa, lo cual puede ser una entrada de patógenos si no se toman las medidas sanitarias oportunas, como cuarentenas (que se observa que casi la totalidad no realiza) o exigencias de compra a los proveedores.

Toda esta información ha sido utilizada para proponer un modelo teórico muy básico (versión 0 o prueba inicial) que permita establecer una aproximación al nivel de riesgo de emergencia de enfermedades con modelos de transmisión similares al coronavirus en las granjas de conejos.

Para organizar el modelo los factores considerados se han agrupado en 6 nodos o bloques de factores (organización de la granja, gestión del entorno de la granja, entrada de animales, entrada de otros, movimiento interno y gestión higiénico-sanitaria en la granja). La estructura y los niveles de riesgos se han considerado de la siguiente forma (Tabla 5):

	1	2	3		1	2	3
0-ORGANIZACIÓN GRANJA				C-ENTRADA DE OTROS			
01-TAMAÑO	Pequeño <500	Mediano 500-1000	Grande >1000	C1-ACCESO LIMITADO	Sí	No	
02-EMPLEADOS	≤1	>1		C2-VADO SANITARIO	Sí	No	
03-NAVES DIFERENES	Sí	No		C3-MEDIDAS A PERSONAL	Sí	No	
04-VALLADO PERIMETRAL	Sí	No		C4-ENTRADA VEHÍCULOS	>21 días	7-21 días	<7 días
A-GESTIÓN DEL ENTORNO				D-MOVIMIENTO INTERNO EN LA GRANJA			
A1-DENSIDAD	Media	Alta		D1-DE ANIMALES	No	Sí	
A2-EN BANDAS	Varias	Única		D2-DE PERSONAS	No	Sí	
A3-TEMPERATURA	Semi controlada	Variable		D3-DE MATERIAL	No	Sí	
A4-HUMEDAD	Estable	Variable					
A5-ESTIÉRCOL	<1 semana	>1 semana					
B-ENTRADA DE ANIMALES				E-GESTIÓN HIGIÉNICO-SANITARIA			
B1-REPOSICIÓN EXTERNA	Origen múltiple	Origen único		E1-DESINSECTACIÓN	Sí	No	
B2-CUARENTENA	>20 días	<20 días		E2-DESINFECCIÓN	Sí	No	
B3-EXIGENCIAS PROVEEDORES	Certificado + Control t ^a	Certificado	No	E3-LIMPIEZA DE JAULAS	Junto a la nave	Por separado	
				E4-CADÁVERES	Sí	No	

Tabla 5 – Organización y niveles de riesgo de los diferentes elementos del entorno de las granjas. El riesgo aumenta conforme aumenta el valor numérico.

A partir de la organización de los factores en los diferentes nodos y de la asignación de los niveles de riesgo para cada factor (valores 1, 2 o 3), se ha montado la propuesta de modelo usando como soporte una hoja Excel. El modelo califica el riesgo de la granja en función de la puntuación acumulada obtenida a partir de las características de cada factor en concreto, tal y como se observa en el ejemplo siguiente (Tabla 6):

FACTOR RIESGO	CONDICIÓN PRESENTE	RIESGO ACTUAL	CORRECCIONES	RIESGO CORREGIDO
01-Tamaño	Grande > 1000=3	3	Grande > 1000=3	3
02-Personal	Asalariados >1= 2	2	Asalariados >1= 2	2
03-Naves diferentes M/G	NO= 2	2	NO= 2	2
04- Vallado perimetral	NO= 2	2	NO= 2	2
O-ORGANIZACION		9		9
A1- Densidad	Media=1	1	Media=1	1
A2- Funcionamiento en bandas	Única= 2	2	Única= 2	2
A3- Temperatura	Semicontrolada= 1	1	Semicontrolada= 1	1
A4- Humedad	Variable= 2	2	Variable= 2	2
A5- Gestión estiercol	> 1 semana=2	2	> 1 semana=2	2
A- GESTIÓN ENTORNO		8		8
B1- Acceso externos	Único = 2	2	Multiple= 1	1
B2- Cuarentena	>20 días=1	1	>20 días=1	1
B2- Medidas acceso	SI cert + control temp= 1	1	SI cert + control temp= 1	1
B-ENTRADAS ANIMALES		4		3
C1- Accesibilidad limitada	NO= 2	2	SI= 1	1
C2-Vado/Pediluvio	SI= 1	1	SI= 1	1
C3- Medidas entrada personal	NO= 2	2	SI= 1	1
C4- Entrada vehículos	>21 días= 1	1	>21 días= 1	1
C- ENTRADA OTROS		6		4
D1- Movimiento animales	SI= 2	2	SI= 2	2
D2-Movimiento personas	SI= 2	2	NO=1	1
D3-Movimiento material	NO=1	1	NO=1	1
D- MOVIMIENTO INTERNO		5		4
E1- Desinsectación	NO= 2	2	SI= 1	1
E2- Desinfección	SI= 1	1	SI= 1	1
E3- Limpieza jaulas	A la vez que nave=2	2	A la vez que nave=2	2
E4- Gestión cadáveres	NO= 2	2	SI= 1	1
E- GESTIÓN HIGIENE		7		5
RIESGO TOTAL		39		33

Tabla 6 – Propuesta de modelo de riesgo para una granja específica.

El resultado final del modelo da lugar a una aproximación del riesgo de aparición y desarrollo de una infección o enfermedad con mecanismos de transmisión similares al coronavirus de forma específica para la granja en la que se aplique. Este resultado podría ser utilizado como herramienta de gestión para definir las medidas de prevención más adecuadas y así anticiparse a la aparición de la enfermedad. Con el fin de valorar las posibles opciones de prevención el modelo incluye una segunda parte en la que valora el riesgo atendiendo a medidas de corrección aplicadas. (Tabla 7). (Gráfico 5).

Riesgo/Nodos	ORGANIZACIÓN	G. ENTORNO	ENTRADA ANIMALES	ENTRADA OTROS	MOVIMIENTO INTERNO	G. HIGIENE	GLOBAL
ACTUAL absoluto	9	8	4	6	5	7	39
CORRECCIÓN absoluto	9	8	3	4	4	5	33
Riesgo/Nodos	ORGANIZACIÓN	G. ENTORNO	ENTRADA ANIMALES	ENTRADA OTROS	MOVIMIENTO INTERNO	G. HIGIENE	GLOBAL
ACTUAL relativo	1,00	0,80	0,57	0,67	0,83	0,88	0,79
CORRECCIÓN relativo	1,00	0,80	0,43	0,44	0,67	0,63	0,66

Tabla 7 – Valores de propuestas de corrección para el modelo de la granja anterior (en valor absoluto y relativo).

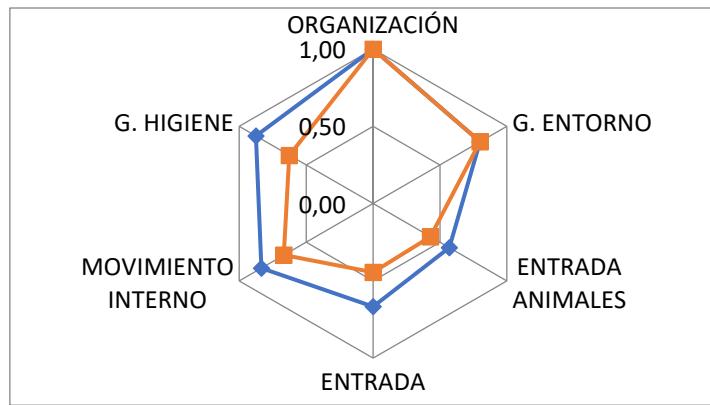


Gráfico 5. Representación del riesgo en valores relativos para la situación de la granja actual (azul) y para el modelo corregido (naranja).

7. CONCLUSIONES

- Existe una elevada variedad de especies en la subfamilia Coronaviridae, que infectan a un amplio rango de especies hospedadoras provocando diversas sintomatologías, por lo que resulta difícil su estudio mediante una visión global y requieren una perspectiva de caracterización más específica, aunque todas ellas comparten un mismo ciclo vital y una misma morfología. Puesto que todos los coronavirus tienen origen animal y están en continua evolución, es evidente su capacidad de generar zoonosis y la amenaza que suponen para el ser humano.
- La respuesta inflamatoria que generan los coronavirus en ciertos pacientes parece estar asociada a la evolución del proceso y a sus posibles complicaciones, lo que deja abierta una línea para el desarrollo de tratamientos.
- Es frecuente hallar en las explotaciones de conejos sintomatología compatible con coronavirus, pero en la práctica no se confirma su presencia por la complejidad y coste del diagnóstico, y por las infecciones secundarias de otros agentes más patógenos frente a los que habrá que priorizar la identificación y tratamiento. En gran medida la presencia de estos microorganismos está condicionada a la intensidad productiva y nivel de bioseguridad de las granjas.
- La COVID-19 parece presentarse con menor incidencia y gravedad en personas cuya actividad laboral se desenvuelve principalmente en las granjas cunícolas, no obstante, haría falta un estudio a mayor escala para poder confirmar la hipótesis de la existencia de cierta protección inmunológica al mantener contacto con el coronavirus de conejo.

8. CONCLUSIONS

- There is a high variety of species in the subfamily Coronaviridae, which infect a wide range of different species causing various symptoms, so it is difficult to study them through a global vision and require a more specific characterization perspective, although all of them share the same

life cycle and morphology. Since all coronaviruses are animal-based and continuously evolving, their ability to generate zoonoses and the threat they pose to humans is evident.

- The inflammatory response generated by coronaviruses in certain patients can indicate the evolution of the same and thus provide the possibility of anticipating possible complications.
- It is common to find symptoms compatible with coronavirus in rabbit farms, but in practice their presence is not confirmed due to the complexity and cost of diagnosis, and secondary infections of other more pathogenic agents against which identification and treatment will have to be prioritized. To a large extent the presence of these microorganisms is conditioned to the productive intensity and level of biosecurity of the farms.
- The results of the study indicate a lower prevalence and a higher rate of mild cases when COVID-19 develops in people whose work activity is mainly carried out in the rabbit breeding farms, but a larger-scale study would be needed to increase the level of reliability in order to confirm the hypothesis of the existence of some immunological protection while coming into contact with the rabbit coronavirus.

9. VALORACIÓN PERSONAL

La realización de la revisión bibliográfica me ha servido para adquirir conocimientos científicos sobre un tema del que existe un elevado riesgo percibido en la sociedad. En gran medida esto se debe a que la selección de fuentes de información entre la población es poco veraz, por lo que he aprendido a buscar referencias bibliográficas de confianza y calidad, y una vez seleccionada la información, citar de forma correcta a los autores de dichas investigaciones que invirtieron su trabajo y esfuerzo en difundir sus conocimientos.

En la parte del estudio, he aprendido a organizar y manejar datos en las hojas de cálculos de Excel, utilizando funciones matemáticas para obtener los resultados y a partir de ellos obtener conclusiones. El inglés también ha estado muy presente en la realización del trabajo, ya que es el idioma científico por excelencia y es favorable reforzar el idioma.

Por último, el trabajo es un ejercicio para mejorar las capacidades de síntesis, redacción y organización, y a nivel personal ha resultado satisfactorio lograr el objetivo y así sacar adelante la asignatura.

10. BIBLIOGRAFÍA

- Ang, C. (2021). *Explained: The 3 Major COVID-19 Variants* [en línea] disponible en: <https://www.visualcapitalist.com/the-3-major-covid-19-variants/> [Consultado 12-05-2021].
- Ashour, H., Elkhatib, W., Rahman, M. y Elshabrawy, H. (2020). Insights into the Recent 2019 Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) in Light of Past Human Coronavirus Outbreaks. *Pathogens*, 9(3). DOI: 10.3390/pathogens9030186
- Bentacourt, Martell, Alexander, Rodríguez, Batista, Edisleidy, Barrera, Valle y Maritza. (2006). Coronavirus bovino: Infecciones neumoentéricas. *Revista Electrónica de Veterinaria REDVET*. 12(7), pp. 1-28.
- Bolouri, H., Speake, C., Skibinski, D., Long, A., Hocking, A., Campbell, D., Hamerman, J., Malhotra, U. y Buckner, J. (2021). The COVID-19 immune landscape is dynamically and reversibly correlated with disease severity. *Journal of Clinical Investigation*, 131(3). DOI: 10.1016/j.jiph.2020.07.001
- Bonnin, A., Danneels, A., Dubuisson, J., Goffard, A. y Belouzard, S. (2018). HCoV-229E spike protein fusion activation by trypsin-like serine proteases is mediated by proteolytic processing in the S2' region. *Journal of General Virology*, 99, pp. 908-912. DOI: 10.1099/jgv.0.001074
- Cann, A. (2009). *Principios de virología molecular*. 4^a ed. Zaragoza (España): ACRIBIA, S.A.
- Carrasco, L. y Almendral, J. (2006). *Virus patógenos*. España: Hélice y fundación BBVA.
- CGTN. (2020). *Expert: recovered coronavirus patients are still prone to reinfection*. [Youtube]. Disponible en <https://www.youtube.com/watch?v=GZ99J7mlaIQ> [Consultado 3-05-2021].
- Cheung, C., Poon, L., Ng, I., Luk, W., Sia, S., Wu, M., Chan, K., Yuen, K., Gordon, S., Guan Y. y Peiris J. (2005). Cytokine Responses in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-Infected Macrophages In Vitro: Possible Relevance to Pathogenesis. *Journal of Virology*, 79(12), pp. 7819-7826. DOI: 10.1128/jvi.79.12.7819-7826.2005
- Chowdhury, M., Hossain, N., Kashem, M., Shahid, M. y Alam, A. (2020). Immune response in COVID-19: A review. *Journal of Infection and Public Health*, 13(11), pp. 1619-1629.
- Cui, J., Li, F. y Shi, Z. (2019). Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*, 17(3), pp. 181-192. DOI: 10.1038/s41579-018-0118-9
- Dabanch, J. (2021). EMERGENCIA DE SARS-COV-2. ASPECTOS BÁSICOS SOBRE SU ORIGEN, EPIDEMIOLOGÍA, ESTRUCTURA Y PATOGENIA PARA CLÍNICOS. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 32(1), pp. 14-19. DOI: 10.1016/j.rmclc.2020.12.003

De Toro, G. (2006). Muerte celular programada. *Revisión del paradigma apoptosis-necrosis y formas alternativas de muerte celular* [en línea] disponible en: <http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/histologia/apoptosis.pdf> [Consultado 29-04-2021].

Dhama, K., Sharun, K., Tiwari, R., Sircar, S., Nhat, S., Singh, Y., Pal, K., Chaicumpa, W., Bonilla-Aldana, K. y Rodríguez-Morales, A. (2020). *Coronavirus Disease 2019 – COVID-19* [en línea] disponible en: <https://www.preprints.org/manuscript/202003.0001/v1> [Consultado 6-11-2020]. DOI: 10.20944/preprints202003.0001.v1

Dijkman, R. y van der Hoek, L. (2009). Human Coronaviruses 229E and NL63: Close Yet Still So Far. *Journal of the Formosan Medical Association*, 108(4), pp. 270-279. DOI: 10.1016/S0929-6646(09)60066-8

European Food Safety Authority. (2020). *Coronavirus: no evidence that food is a source or transmission route* [en línea] disponible en: <https://www.efsa.europa.eu/en/news/coronavirus-no-evidence-food-source-or-transmission-route> [Consultado 30-03-2021].

Fink S. y Cookson B. (2005). Apoptosis, pyroptosis, and necrosis: Mechanistic description of dead and dying eukaryotic cells. *Infection and Immunity*, 73(4), pp. 1907-1916. DOI: 10.1128/IAI.73.4.1907-1916.2005

Frieman, M., Ratia, K., Johnston, R., Mesecar, A. y Baric, R. (2009). Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Papain-Like Protease Ubiquitin-Like Domain and Catalytic Domain Regulate Antagonism of IRF3 and NF-κB Signaling. *Journal of Virology*, 83(13), pp. 6689-6705. DOI: 10.1128/JVI.02220-08

Frieman, M., Yount, B., Kopecky-Bromber, S., Palese, P. y Baric, R. (2007). Severe acute respiratory syndrome coronavirus ORF6 antagonizes STAT1 function by sequestering nuclear import factors on the rough endoplasmic reticulum/Golgi membrane. *Journal of Virology*, 83(13), pp. 6689-6705. DOI: 10.1128/JVI.01012-07

Garabelli, P., Modrall, G., Penninger, J., Ferario, C. y Chappell, M. (2008). Distinct roles for angiotensin-converting enzyme 2 and carboxypeptidase A in the processing of angiotensins within the murine heart. *Experimental Physiology*, 93(5), pp. 613-621. DOI: 10.1113/expphysiol.2007.040246

García-Salido, A. (2020). Narrative review of the immune response against coronavirus: An overview, applicability for SARS-COV-2, and therapeutic implications. *Anales de Pediatría*, 93(1), pp. 60.e1-60.e7. DOI: 10.1016/j.anpede.2020.04.006

Gu, J., Gong, E., Zhang, B., Zheng, J., Gao, Z., Zhong, Y., Zou, W., Zhan, J., Wang, S., Xie, Z., Zhuang, H., Wu, B., Zhong, H., Saho, H., Fang, W., Gao D., Pei, F., Li, X., He, Z., Xu, D., Shi, X., Anderson, V. y Leong, A. (2005). Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *Journal of Experimental Medicine*, 202(3), pp. 415-424. DOI: 10.1084/jem.20050828

Guan, W., Ni, Z., Hu, Y., Liang, W., Ou, C., He, J., Liu, L., Shan, H., Lei, C., Hui, D., Du, B., Li, L., Zeng, G., Yuen, K., Chen, R., Tang, C., Wang, T., Chen, P., Xiang, J., Li, S., Wang, J., Liang, Z., Peng, Y., Wei, L., Liu, Y., Hu, Y., Peng, P., Wang, J., Liu, J., Chen, Z., Li, G., Zheng, Z., Qiu, S., Luo, J., Ye, C., Zhu, S. y Zhong, N. (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*, 382(18), pp. 1708-1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032

He, X., Lau, E., Wu, P., Deng, X., Wang, J., Hao, X., Lau, Y., Wong, J., Guan, Y., Tan, X., Mo, X., Chen, Y., Liao, B., Chen, W., Hu, F., Zhang, Q., Zhong, M., Wu, Y., Zhao, L., Zhang, F., Cowling, B., Li, F. y Leung, G. (2020). Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nature Medicine*, 26(5), pp. 672-675. DOI: 10.1007/s40618-020-01261-1

Holshue, M., DeBolt, C., Lindquist, S., Lofy, K., Wiesman, J., Bruce, H., Spitters, C., Ericson, K., Wilkerson, S., Tural, A., Diaz, G., Cohn, A., Fox, L., Patel, A., Pharm, D., Gerber, S., Kim, L., Tong, S., Lu, X., Lindstrom, S., Pallansch, M., Weldon, W., Biggs, H., Uyeki, T. y Pillai, S. (2020). First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *New England Journal of Medicine*, 382(10), pp. 929-936. DOI: 10.1056/NEJMoa2001191

Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, F., Jiuyang, X., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., Xiao, Y., Gao, H., Guo, L., Xie, J., Wang, G., Jiang, R., Gao, Z., Jin, Q., Wang, J. y Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395(10223), pp. 497-506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5

Huang, Y., Vanlandingham, D., Bilyeu, A., Sharp, H., Hettenbach, S. e Higgs, S. (2020). SARS-CoV-2 failure to infect or replicate in mosquitoes: an extreme challenge. *Scientific Reports*, 10(1). DOI: 10.1038/s41598-020-68882-7

Imai, Y., Kuba, K., Rao, S., Huan, Y., Guo, F., Guan, B., Yang, P., Sarao, R., Wada, T., Leong-Poi, H., Carackower, M., Fukamizu, A., Hui, C., Uhlig, S., Slutsky, A., Jiang, C. y Penninger, J. (2005). Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*, 436(7047), pp. 112-116. DOI: 10.1038/nature03712

Jacomy, H., Fragoso, G., Almazan, G., Mushynski, W. y Talbot, P. (2006). Human coronavirus OC43 infection induces chronic encephalitis leading to disabilities in BALB/C mice. *Virology*,

349(2), pp. 335-346. DOI: 10.1016/j.virol.2006.01.049

Ju, B., Zhang, Q., Ge, J., Wang, R., Sun, J., Ge, X., Yu, J., Shan S., Zhou, B., Shuo, C., Tang, X., Yu, J., Lan, Y., Yuan, J., Wang, H., Zhao, J., Zhang, S., Wang, Y., Shi, X., Liu, L., Zhao, J., Wang, X., Zhang, Z. y Zhang, L. (2020). Human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. *Nature*, 584(7819), pp. 115-119. DOI: 10.1038/s41586-020-2380-z

Kassiri, Z., Zhong, J., Guo, D., Basu, R., Wang, X., Liu, P., Scholey, J., Penninger, J., Gavin y Oudit. (2009). Loss of angiotensin-converting enzyme 2 accelerates maladaptive left ventricular remodeling in response to myocardial infarction. *Circulation: Heart Failure*, 2(5), pp. 446-455. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.840124

Kuba, K., Imai, Y., Rao, S., Gao, H., Guo, F., Guan, B., Huan, Y., Yang, P., Zhan, Y., Deng, W., Bao, L., Zhang, B., Liu, G., Wang, Z., Chappell, M., Liu, Y., Zheng, D., Leibbrand, A., Wada, T., Slutsky, A., Liu, D., Qin, C., Jiang, C. y Penninger, J. (2005). A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nature Medicine*, 11(8), pp. 875-879. DOI: 10.1038/nm1267

Lauer, S., Grantz, K., Bi, Q., Jones, F., Zheng, Q., Meredith, H., Azman, A., Reich, N. y Lessler, J. (2020). The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: Estimation and application. *Annals of Internal Medicine*, 172(9), pp. 577-582. DOI: 10.7326/M20-0504

Law, H., Cheung, C., Ng, H., Sia, S., Chan, Y., Luk, W., Nicholls, J., Peiris, J. y Lau, Y. (2005). Chemokine up-regulation in SARS-coronavirus-infected, monocyte-derived human dendritic cells. *Blood*, 106(7), pp. 2366-2374. DOI: 10.1182/blood-2004-10-4166

Lechien, J., Chiesa-Estomba, C., De Santi, D., Horoi, M., Le Bon, S., Rodríguez, A., Dequanter, D., Blecic, S., El Afia, F., Distinguin, L., Chekkouri-Idrissi, Y., Hans, S., López, I., Calvo-Henriquez, C., Lavigne, P., Falanga, C., Barillari, M., Cammaroto, G., Khalife, M., Leich, P., Souchay, C., Rossi, C., Journe, F., Hsieh, J., Edjlali, M., Carlier, R., Ris, L., Lovato, A., De Filippis, C., Coppee, F., Fakhry, N., Ayad, T. y Saussez, S. (2020). Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 277(8), pp. 2251-2261. DOI: 10.1007/s00405-020-05965-1

Li, D., Jin, M., Bao, P., Zhao, W. y Zhang, S. (2020a). Clinical Characteristics and Results of Semen Tests Among Men With Coronavirus Disease 2019. *JAMA network open*, 3(5).

Li, G., Fan, Y., Lai, Y., Han, T., Li, Z., Zhou, P., Pan, P., Wang, W., Hu, D., Liu, X., Zhang, Q. y Wu, J. (2020b). Coronavirus infections and immune responses. *Journal of Medical Virology*, 92(4), pp. 424-432. DOI: 10.1002/jmv.25685

Li, W., Moore, M., Vasilieva, N., Sui, J., Wong, S., Berne, M., Somasundaran, M., Sullivan, J., Luzuriaga, K., Greenough, T., Choe, H. y Farzan, M. (2003). Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*, 426, pp. 450-454. DOI: 10.1038/nature02145

Liao, M., Liu, Y., Yuan, J., Wen, Y., Xu, G., Zhao, J., Chen, L., Li, J., Wang, X., Wang, F., Liu, L., Zhang, S. y Zhang, Z. (2020). The landscape of lung bronchoalveolar immune cells in COVID-19 revealed by single-cell RNA sequencing. *medRxiv*. DOI: 10.1101/2020.02.23.20026690

Liu, C., Feng Y., Gao F., Zhang Q. y Wang, M. (2006). Characterization of HCoV-229E fusion core: Implications for structure basis of coronavirus membrane fusion. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 345(3), pp. 1108-1115. DOI: 10.1016/j.bbrc.2006.04.141

Liu, Y., Yang, Y., Zhang, C., Huang, F., Wang, F., Yuan, J., Wang, Z., Li, J., Li, J., Feng, C., Zhang, Z., Wang, L., Peng, L., Chen, L., Qin, Y., Zhao, D., Tan, S., Yin, L., Xu, J., Zhou, C., Jiang, C. y Liu, L. (2020). Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Science China Life Sciences*, 63(3), pp. 364-374. DOI: 10.1007/s11427-020-1643-8

Lloret, L., Vila, M., Benavides, J., Ruíz-Mantecón, Á. y Moreno, V. (2020). *ORIGEN Y ECOLOGÍA DEL VIRUS SARS-COV-2, EMERGENCIA DE NUEVOS VIRUS* [en línea] disponible en: https://coma.es/wp-content/plugins/pdf-viewer/stable/web/viewer.html?file=https://coma.es/wp-content/uploads/2020/09/informe_cov19_pti_salud_global_csic_v2_1.pdf [Consultado 7-03-2021].

Ministerio de Sanidad. (2021). *Enfermedad por coronavirus, COVID-19* [en línea] disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/ITCoronavirus.pdf> [Consultado 8-03-2021].

Morissey. (1990). Infecciones virales del conejo. *L'Eleveur de Lapins*, 30, pp. 55-56.

Narayanan, K., Huang, C., Lokugamage, K., Kamitani, W., Ikegami, T., Tseng, C. y Makino, S. (2008). Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus nsp1 Suppresses Host Gene Expression, Including That of Type I Interferon, in Infected Cells. *Journal of Virology*, 82(9), pp. 4471-4479.

DOI: 10.1128/jvi.02472-07

Oh, H., Gan, S., Bertoletti, A. y Tan, Y. (2012). Understanding the T cell immune response in SARS coronavirus infection. *Emerging Microbes Infections*, 1(9), pp. 23. DOI: 10.1038/emi.2012.26

OIE – World Organization for Animal Health. *Preguntas y respuestas del Covid-19* [en línea] disponible en: <https://www.oie.int/es/nuestra-experiencia-cientifica/informaciones-especificas-y-recomendaciones/preguntas-y-respuestas-del-nuevo-coronavirus-2019/> [Consultado 30-03-2021].

Pan, F., Xiao, X., Guo, J., Song, Y., Li, H., Patel, D., Spivak, A., Alukal, J., Zhang, X., Xiong, C., Li, P. y Hotaling, J. (2020). No evidence of severe acute respiratory syndrome–coronavirus 2 in semen of males recovering from coronavirus disease 2019. *Fertility and Sterility*, 113(6), pp. 1135-1139. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.04.024

Paoli, D., Pallotti, F., Colangelo, S., Basilico, F., Mazzuti, L., Turriziani, O., Antonelli, G., Lenzi, A. y Lombardo, F. (2020). Study of SARS-CoV-2 in semen and urine samples of a volunteer with positive naso-pharyngeal swab. *Journal of Endocrinological Investigation*, 43(12), pp. 1819-1822. DOI: 10.1007/s40618-020-01261-1

Park, W., Kwon, N., Choi, S., Kang, C., Choe, P., Kim, J., Yun, J., Lee, G., Seong, M., Kim, N., Seo, J. y Oh, M. (2020). Virus isolation from the first patient with SARS-CoV-2 in Korea. *Journal of Korean Medical Science*, 35(7). DOI: 10.3346/jkms.2020.35.e84

Pedreáñez, A., Mosquera, J. y Muñoz, N. (2020). Inflammation, pyroptosis and its possible relation to the physiopathology of COVID-19. *Investigación clínica*, 61(3). DOI: 10.22209/IC.v61n3a07

Piñeros, R. y Mogollón, J.D. (2015). Coronavirus en porcinos: importancia y presentación del virus de la diarrea epidémica porcina (PEDV) en Colombia. *Rev. Med. Vet.*, 29, pp. 73-89.

Qin, C., Zhou, L., Hu, Z., Zhang, S., Yang, S., Tao, Y., Xie, C., Ma, K., Wang, W. y Tian, D. (2020). Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clinical Infectious Diseases*, 71(15), pp. 762-768. DOI: 10.1093/cid/ciaa248

Quinn P.J., Markey B.K., Leonard F.C., FitzPatrick E.S., F. S. y H. P. J. (2011). *Microbiología y enfermedades infecciosas veterinarias*. Zaragoza (España): ACRIBIA S.A.

Reina, J., López-Causapé, C., Rojo-Molinero, E. y Rubio, R. (2014). Clinico-epidemiological characteristics of acute respiratory infections caused by coronavirus OC43, NL63 and 229E. *Revista Clínica Española*, 214(9), pp. 499-504. DOI: 10.1016/j.rce.2014.05.020

Romero, C.M., Díaz, I., Fernández, E., Sánchez, Á., Layos, A., García, J., González, E., Redondo, I., Perona, A., Del Valle, J., Gracia, J., Rojas, L., Feria, I., Monteagudo, M., Palao, M., Palazón, E., Alcahut, C., Sopelana, D., Moreno, Y., Ahmad, J. y Segura, T. (2020). Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOVID registry. *Neurology*, 95(8), pp. 1060-1070. DOI: 10.1212/WNL.00000000000009937

Rosell, J. (coord.) (2000). *Enfermedades del conejo*. Madrid (España): Mundi-Prensa.

Sánchez, E. y Selva L. (2020). Patologías digestivas del conejo. *Sanidad y bioseguridad, boletín de cunicultura*, 195, pp. 27-31.

Shin H., Kim, Y., kim, G., Lee, J., Jeong, I., Joh, J., Kim, H., Chang, E., Sim, S., Park, J. y Lim, D. (2019). Immune Responses to Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus during the Acute and Convalescent Phases of Human Infection. *Clinical Infectious Diseases*, 68(6), pp. 984-992. DOI: 10.1093/cid/ciy595

Silva-Jaimes, M. (2020). SARS-CoV-2 and other emerging viruses and their relationship to safety in the food chain. *Scientia Agropecuaria*, 11(2), pp. 267-277. DOI: 10.17268/SCI.AGROPECU.2020.02.15

Siu, K., Chan, C., Kok, K., Woo, y Jin D. (2014). Suppression of innate antiviral response by severe acute respiratory syndrome coronavirus M protein is mediated through the first transmembrane domain. *Cellular and Molecular Immunology*, 11(2), pp. 141-149. DOI: 10.1038/cmi.2013.61

Sperandio, S., de Belle, I. y Bredesen D. (2000). An alternative, nonapoptotic form of programmed cell death. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(26), pp. 14376-14381. DOI: 10.1073/pnas.97.26.14376

Stewart, J., Lazartigues, E. y Lucchesi, P. (2008). The angiotensin converting enzyme 2/Ang-(1-7) axis in the heart: a role for MAS communication? *Circulation Research*, 103(11), pp. 1197-1199. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.108.189068

Su, S., Wong, G., Shi, W., Liu, J., Lai, A., Zhou, J., Liu, W., Bi, Y. y Gao, G. (2016). Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends in Microbiology*, 24(6), pp. 490-502. DOI: 10.1016/j.tim.2016.03.003

Sun, L., Xing, Y., Chen, X., Zheng, Y., Yang, Y., Nichols, D., Clementz, M., Banach, B., Li, K., Baker, S. y Chen, Z. (2012). Coronavirus papain-like proteases negatively regulate antiviral innate immune response through disruption of STING-mediated signaling. *PLoS ONE*, 7(2). DOI: 10.1371/journal.pone.0030802

Tay, M., Poh, C., Rénia, L., MacAry, P. y Ng L. (2020). The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nature Reviews Immunology*, 20(6), pp. 363-374. DOI: 10.1038/s41577-020-0311-8

Tian, S., Hu, W., Niu, L., Liu, H., Xu, H. y Xiao, S. (2020). Pulmonary Pathology of Early-Phase 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia in Two Patients With Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, 15(5), pp. 700-704. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.02.010

Tikellis, C. y Thomas, (2012). Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) is a key modulator of the renin angiotensin system in health and disease. *International Journal of Peptides*. DOI: 10.1155/2012/256294

Tolosa, A. (2020). Coronavirus SARS-CoV-2: estructura, mecanismo de infección y células afectadas. *Genética Médica News* [en línea] disponible en <https://genotipia.com/genetica_medica_news/coronavirus-estructura-infeccion-celulas/> [Consultado 30-03-2021].

Tseng, C., Perrone, L., Zhu, H., Makino, S. y Peters, C. (2005). Severe Acute Respiratory Syndrome and the Innate Immune Responses: Modulation of Effector Cell Function without Productive Infection. *The Journal of Immunology*, 174(12), pp. 7977-7985. DOI: 10.4049/jimmunol.174.12.7977

van der Hoek, L., Pyrc K. y Berkhout B. (2006) Human coronavirus NL63, a new respiratory virus. *FEMS Microbiology Reviews*, 30(5), pp. 760-773. DOI: 10.1016/S0929-6646(09)60066-8

Versteeg, G., Bredenbeek, P., van den Worm, S. y Spaan, W. (2007). Group 2 coronaviruses prevent immediate early interferon induction by protection of viral RNA from host cell recognition. *Virology*, 361(1), pp. 18-26. DOI: 10.1016/j.virol.2007.01.020

Villamil-Gómez, W., Sánchez, Á., Gelis, L., Silvera, L., Barbosa, J., Otero-Nader, O., Bonilla-Salgado, C. y Rodríguez Morales, A. (2020). Fatal human coronavirus 229E (HCoV-229E) and RSV-Related pneumonia in an AIDS patient from Colombia. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 36. DOI: 10.1016/j.tmaid.2020.101573

Wong, C., Lam, C., Wu, A., Ip, W., Lee, N., Chan, I., Lit, L., Hui, D., Chan, M., Chung, S. y Sung J. (2004). Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clinical and Experimental Immunology*, 136(1), pp. 95-103. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2004.02415.x

World Health Organization. (2020a). *Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)* [en línea] disponible en: https://www.who.int/health-topics/severe-acute-respiratory-syndrome#tab=tab_1 [Consultado 10-12-2020].

World Health Organization. (2020b). *MERS situation update* [en línea] disponible en: <http://www.emro.who.int/pandemic-epidemic-diseases/mers-cov/mers-situation-update-january-2020.html> [Consultado 10-12-2020].

World Health Organization. (2020c). *Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)* [en línea] disponible en: <https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf> [Consultado 15-03-2021].

World Health Organization. (2020d). *Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions* [en línea] disponible en: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/transmission-of-sars-cov-2-implications-for-infection-prevention-precautions> [Consultado 15-03-2021].

World Health Organization. (2019). *Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV)* [en línea] disponible en: https://www.who.int/health-topics/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-mers#tab=tab_1 [Consultado 12-12-2020].

World Health Organization. (2017). *WHO's multisectoral approach "One Health"* [en línea] disponible en: <https://www.who.int/features/qa/one-health/es/> [Consultado 20-05-2021].

Wu, F., Zhao, S., Yu, B., Chen, Y.M., Wang, W., Hu, Y., Song, Z.G., Tao, Z.-W., Tian, J.-H., Pei, Y.Y., Yuan, M.L., Zhang, Y.L., Dai, F.H., Liu, Y., Wang, Q.M., Zheng, J.J., Xu, L., Holmes, E.C. y Zhang, Y.Z. (2020). A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Shanghai Public Health Clinical Center*, 579 (7798), pp. 265-269. DOI: 10.1038/s41586-020-2008-3

Xu, Z., Shi, L., Wang, Y., Zhang, J., Huang, L., Zhang, C., Liu, S., Zhao, P., Liu, H., Zhu, L., Tai, Y., Bai, C., Gao, T., Song, J., Xia, P., Dong, J., Zhao, J. y Wang, F. (2020). Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(4), pp. 420-422. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-

Yeo, C., Kaushal, S. y Yeo, D. (2020). Enteric involvement of coronaviruses: is faecal-oral transmission of SARS-CoV-2 possible? *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*, 5(4), pp. 335-337. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30048-0

Yilla, M., Harcourt, B., Hickman, C., McGrew, M., Tamin, A., Goldsmith, C., Bellini, W. y Anderson

L. (2005). SARS-coronavirus replication in human peripheral monocytes/macrophages. *Virus Research*, 107(1), pp. 93-101. DOI: 10.1016/j.virusres.2004.09.004

Zhang, B., Zhou, X., Qiu, Y., Feng, F., Feng, J., Jia, Y., Zhu, H., Hu, K., Liu, J., Liu, Z., Wang, S., Gong, Y., Zhou, C., Zhu, T., Cheng, Y., Liu, Z., Deng, H., Tao, F., Ren, Y., Cheng, B., Gao, L., Wu, X., Yu, L., Huang, Z., Mao, Z., Song, Q., Zhu, B. y Wang, J. (2020). Clinical characteristics of 82 death cases with COVID-19. *medRxiv*. DOI: 10.1101/2020.02.26.20028191

Zhang, H., Zhou, P., Wei, Y., Yue, H., Wang, Y., Hu, M., Zhang, S., Cao, T., Yang, C., Li, M., Guo, G., Chen, X., Chen, Y., Lei, M., Liu, H., Zhao, J., Peng, P., Wang, C. y Du, Ronghui. (2020). Histopathologic Changes and SARS-CoV-2 Immunostaining in the Lung of a Patient With COVID-19. *Annals of International Medicine*. DOI: 10.7326/M20-0533

Zheng, H., Zhang, M., Yang, C., Zhang, N., Wang, X., Yang, X., Dong, X. y Zheng, Y. (2020b). Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients. *Cellular and Molecular Immunology*, 17(5), pp. 541-543. DOI: 10.1038/s41423-020-0401-3

Zheng, Y., Ma, Y., Zhang, J. y Xie, X. (2020a). COVID-19 and the cardiovascular system. *Nature Reviews Cardiology*, 17(5), pp. 259-260. DOI: 10.1038/s41569-020-0360-5

Zhou, Y., Fu, B., Zheng, X., Wang, D., Zhao, C., Qi, Y., Sun, R., Tian, Z., Xu, X. y Wei, H. (2020). Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. *National Science Review*, 7(6), pp. 998-1002. DOI: 10.1093/nsr/nwaa041