

Covid-19: A un año de pandemia

Natalia Bailón-Moscoso¹, Lourdes Kamilus².

1 Departamento de Ciencias de la Salud, Sección de Genética Humana, Microbiología y Bioquímica Clínica. Universidad Técnica Particular de Loja. Loja-Ecuador

2 Titulación de Biología. Universidad Técnica Particular de Loja. Loja, Ecuador.

Correspondencia

Dra. Natalia Bailon Moscoso

Email: ncbailon@utpl.edu.ec

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2754-1328>

Dirección:

Departamento de Ciencias de la Salud, Univesidad Técnica Particular de Loja. Loja-Ecuador.

Código Postal: EC 1101608

Teléfono: (593) 993098443

Fecha de recepción:

30-03-2021

Fecha de aceptación:

07-05-2021

Fecha de publicación:

30-06-2021

Membrete bibliográfico:

Bailon N. Covid-19: A un año de pandemia. Rev. Ateneo, 23 (1), pag 101-114

Artículo acceso abierto.

RESUMEN

En el transcurso de 2020, el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 se ha extendido por todo el mundo, ha provocado una pandemia en curso. Los sistemas hospitalarios se han saturado, muchos países han tenido que paralizar, disminuir o interrumpir las comunicaciones entre algunos de ellos, generando una recesión económica mundial. En este trabajo describiremos como biología y su capacidad de mutar ha efecta en el control de la pandemia la generarse nuevas variantes y como están relacionadas con la transmisibilidad del SARS-CoV-2, además se analiza las distintas herramientas de diagnóstico, así como el estado actual de las vacunas profilácticas.

Palabras claves: SARS CoV-2, Pandemia, COVID-19, Vacunas, diagnóstico,

ABSTRACT

Over the course of 2020, the new SARS-CoV-2 coronavirus has spread throughout the world, causing an ongoing pandemic. Hospital systems have become saturated, many countries have had to paralyze, reduce, or interrupt communications between some of them, generating a global economic recession. In this context, the present review aims to describe important aspects related to the biology and transmissibility of SARS-CoV-2, the different diagnostic tools will be analysed, as well as the current state of prophylactic vaccines.

Key Word: SARS CoV-2, Pandemia, COVID-19, Vaccines, diagnostic

INTRODUCCIÓN

Los coronavirus son importantes patógenos humanos y animales (1). El síndrome de coronavirus respiratorio agudo severo (SARS-CoV) en 2003, asombró al mundo por su alta virulencia y transmisibilidad eficiente entre humanos, lo que provocó la primera epidemia a gran escala del siglo XXI (2–5). Actualmente, seguimos afrontando una nueva pandemia declarada por la Organización Mundial de la Salud el 11 de marzo de 2020, designando a la enfermedad como COVID-19, que significa enfermedad por coronavirus 2019 (6) y causante de casos de neumonía (7). El COVID-19 no ha sido controlado adecuadamente en ciertos países, debido a varios factores como son: la transmisión es por vía respiratoria principalmente, varias personas son asintomáticas, el tiempo de que inician los síntomas luego de la infección (10–15), la falta de un tratamiento efectivo, junto con el costo económico del tratamiento y las medidas de prevención (8).

En este contexto, la presente revisión tiene como objetivo describir aspectos relacionados con la biología y transmisibilidad del SARS-CoV-2, también se analiza las distintas herramientas de diagnóstico, así como el estado actual de las vacunas profilácticas y las distintas variantes.

ESTRUCTURA DEL CORONAVIRUS Y VARIANTES GENÉTICAS

Los coronavirus (COV) son esféricos con picos en la superficie y virus de ARN envolvente de sentido positivo (+ssRNA) envuelto en ARN (9). Estructuralmente, el SARS-CoV-2 tiene cuatro proteínas estructurales principales: la glucoproteína espiga (S), la glucoproteína de envoltura pequeña (E), la glucoproteína de membrana (M) y la proteína de la nucleocápside (N), y también varias proteínas accesorias (10,11) (Figura 1).

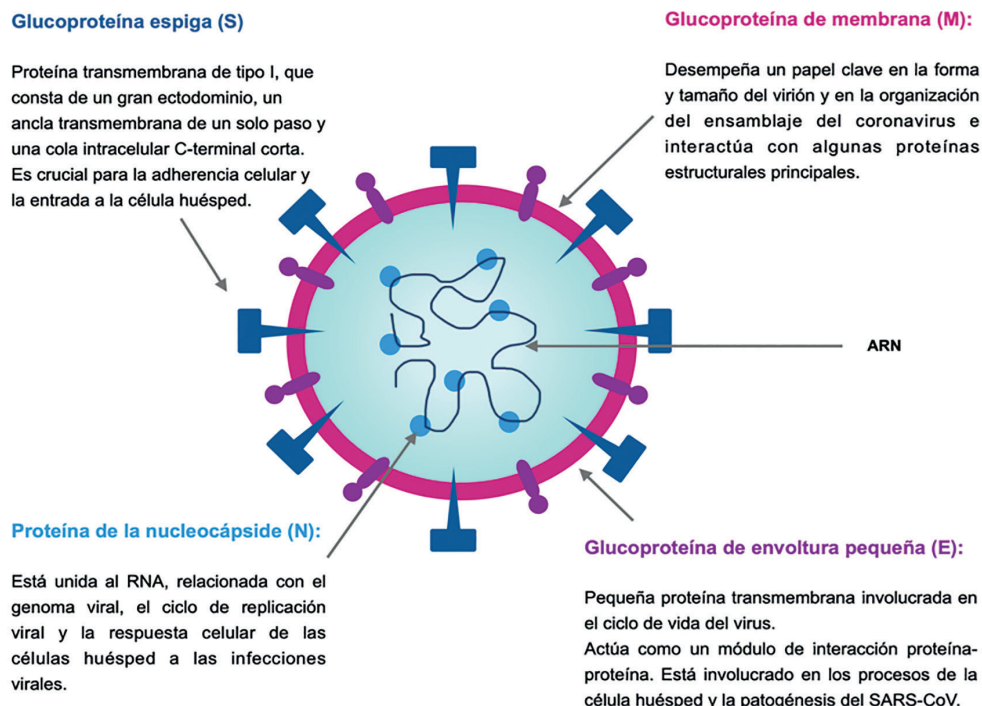


Figura 1. Estructura del SARS-CoV2 virus y sitio de las mutaciones de las variantes más destacadas.

Los genes del coronavirus se expresan por un procedimiento complejo mediante el cual se producen transcripciones de mRNA anidadas, cuya regulación rige la progresión del ciclo de replicación (12,13). Su secuencia de ARN y con aproximadamente 80-125 nanómetros de diámetro (10,11), consta de 26 a 32 kilobases (kb), incluye un número variable de 6 a 11 de marcos de lectura abiertos (ORF, por sus siglas en inglés) (14).

Actualmente, múltiples variantes de coronavirus se están propagando rápidamente por todo el mundo. Las variantes de interés tienen mutaciones principalmente en la proteína de S, que además de ser el responsable de la unión a las células huésped es el principal objetivo de la respuesta inmune y vacunas (15). Las variantes que se considera que tienen propiedades epidemiológicas, inmunológicas o patogénicas, así como evidencia de transmisión comunitaria, se designan primero como "variantes en investigación" (VUI). Después de haber sido evaluado por el comité de expertos correspondiente, un VUI puede actualizarse a "variantes de preocupación" (VOC) (Tabla 1)(16). Una variante es considerada VOC para OMS cuando se ha demostrado que esta asociada con: a) Un aumento de la transmisibilidad; y/o b) Un aumento de la virulencia o un cambio en la presentación clínica de la enfermedad; y/o c) Escape de la inmunidad derivada de una infección natural; y/o d) Disminución de la eficacia de las contramedidas clínicas o de salud pública. Esto incluye la vacunación, el tratamiento en el uso clínico actual y las pruebas si el impacto es tal que no se puede mitigar fácilmente con medidas normativas y de calidad de laboratorio estándar(17).

Tabla 1: Variantes SARS COVID de importancia clínica (16)

Designación	Origen	Mutaciones
VOC		
B.1.1.7	Reino Unido	69/70del, 144del, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H
B.1.351	Sud África	D80A, D215G, 241/243del, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V
B.1.1.28.1, alias P.1	Brasil/Japón	L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G H655Y, T1027I, V1176F
VIU		
B.1.1.28.2, alias P.2	Brasil	E484K, D614G, V1176F
B.1.427/B.1.429	Estados Unidos/California	S13I, W152C, L452R, D614G
B.1.526/B.1.525	Estados Unidos/New York	L5F, T95I, D253G, D614G, A701V, E484K or S477N
B.1.617	India	L452R, D614G, P681R, ±E484Q
B.1.616	Francia	H66D, G142V, 144del, D215G, V483A, D614G, H655Y, G669S, Q949R, N1187D
B.1.1.28.3, alias P.3	Filipinas /Japón	141/143del, E484K, N501Y, D614G P681H, E1092K, H1101Y, V1176F

En Ecuador se ha reportado la presencia de las variantes: inglesa (18), de New York (19), brasileña y andina (20). Está última reportada en Chile y Perú denominada C.37. Las variantes están modificando drásticamente la morbilidad y mortalidad de ciertas poblaciones comparado con los datos establecidos a inicios de la pandemia. Las mutaciones en las variantes determinan también la capacidad de transmisión entre especies.

TRANSMISIÓN DEL CORONAVIRUS Y OTRAS ESPECIES

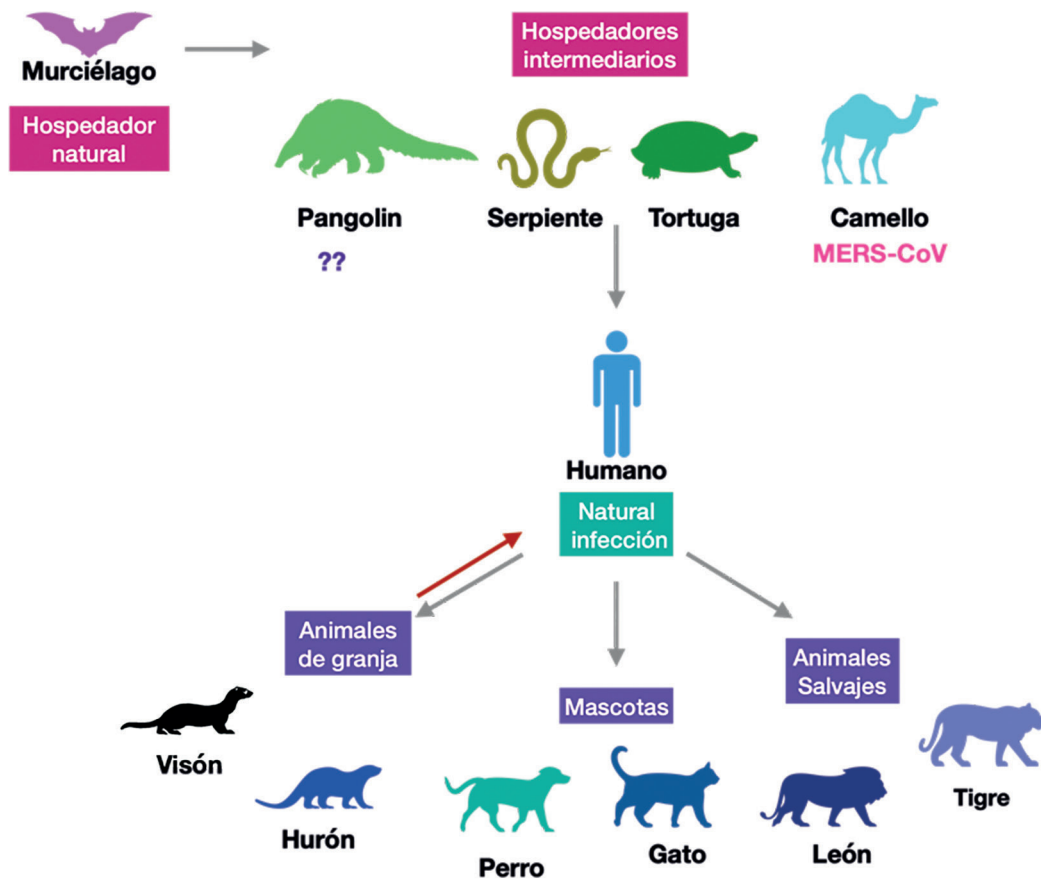


Figura 2: Transmisión entre humano y otras especies de forma natural.

Una variedad significativamente grande de especies de coronavirus causa enfermedades en mamíferos y aves domésticos y salvajes, los mismos que pueden ser portadores y reservorios de coronavirus (21,22) (Figura 2). Antes del 8 de enero de 2020, se sabía que seis especies de coronavirus causan enfermedades en humanos. Cuatro especies son endémicas de las poblaciones humanas y causan síntomas leves de resfriado común en humanos inmunocompetentes (23). Las dos especies restantes, SARS-CoV y MERS-CoV, son de origen zoonótico y su infección en humanos puede tener consecuencias fatales; 2019-nCoV es la séptima especie de coronavirus que ahora se sabe que infecta a los humanos, también es de origen zoonótico (22).

Si bien al inicio de la pandemia se consideró que el pangolín podría ser identificado como un posible reservorio, el análisis genético lo ha dejado en duda. Por otro lado, se ha identificado a las serpientes y tortugas como un posible reservorio para una variedad importante de coronavirus (24). La estrecha asociación entre los humanos y sus mascotas ha llevado a un examen de los posibles riesgos de transmisión. Se ha detectado RNA viral en dos perros y dos gatos, pertenecientes a propietarios infectados por el SARS CoV-2, en Hong Kong y Lieja, Bélgica. La prueba molecular de la secuencia encontró similitud a los dueños de las mascotas (25). El resultado positivo de la RT-PCR del perro de Pomerania se aceptó como un verdadero positivo por los expertos de la Universidad de Hong Kong y la Organización Mundial de Sanidad Animal (26).

En cuanto a los animales salvajes, se confirmó que el tigre y el león son susceptibles al SARS-CoV-2 (26). En abril de 2020, cinco tigres (dos malayos y tres tigres de Amur) y tres leones africanos que presentaban signos respiratorios (tos seca y algunas sibilancias) dieron positivo en el zoológico del Bronx en la ciudad de Nueva York, EE.UU; al parecer un empleado del zoológico asintomático infectó a los animales (24).

Los visones son las primeras especies de cultivo intensivo afectadas por el brote de COVID-19. Visones de distintos países sufrieron signos de enfermedad respiratoria en países como: Países Bajos, Dinamarca, Estados Unidos y España. Se presume que su contagio fue por personal de la granja (24).

MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO COVID-19

Las pruebas para el diagnóstico son fundamentales para disminuir el número de casos positivos confirmados de la enfermedad, junto con otras medidas como el lavado de manos, el aislamiento y el distanciamiento social. Diversas pruebas fueron desarrolladas para el diagnóstico del virus, dependiendo de las distintas fases de la enfermedad, incluyendo: triaje de individuos sintomáticos presintomáticos y sintomáticos en un entorno epidémico o endémico, el diagnóstico/diagnóstico diferencial de individuos sintomáticos en entornos endémicos o epidémicos o incluso monitoreo ambiental (27). En cada caso, el uso determina la forma en que las pruebas de diagnóstico se utilizan de manera óptima. En la tabla 2 se sintetiza, el tiempo luego de los días de la infección que inicia a ser positiva, las principales las ventajas y desventajas de las técnicas.

Tabla 2: Métodos de diagnóstico para COVID-19

Método de diagnóstico	Ventajas	Desventajas	Referencias
RT-PCR (2-30 días)	Mayor sensibilidad y especificidad para detectar la presencia de virus. Permite detectar a portadores asintomáticos.	Se requiere un técnico profesional y un aparato especial. Costo elevado. El control positivo estándar afecta la precisión experimental.	(28-35)
Serológicas IgG (10-18 días)	Pruebas rápidas y económicas No se requiere equipo adicional	Confiabilidad de 77.9% Difícil detectar las infecciones tempranas	(32,36,37)
Serológicas IgM (3-6 días)	Pruebas rápidas (10-15 minutos) y económicas No se requiere equipo adicional	Confiabilidad de 85.4%. Período de ventana largo. Difícil detectar las infecciones tempranas.	(32,36-39)
Serológicas IgA (3-6 días)	Son pruebas rápidas y económicas. No se requiere equipo adicional.	Confiabilidad de 92.7%.	(32,36)
CT-San Fase temprana de la infección	Tiene una alta tasa de detección de neumonía viral. Esta técnica es sin contacto.	Más sensible pero menos específico Cuando la carga viral es baja, la tasa de detección es baja, lo que genera un resultado falso negativo. Equipos adecuados.	(40,41)

Pruebas basadas en ácidos nucleicos

Se desarrollaron varias pruebas basadas en la amplificación de los ácidos nucleicos, como la amplificación isotérmica mediada por bucle (LAMP) y las repeticiones palindrómicas cortas agrupadas regularmente interespaciadas (basadas en CRISPR)(42) siendo las pruebas más seleccionadas para hacer un diagnóstico de una infección activa por COVID-19. La técnica de la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa en tiempo real (RT-PCR, en inglés) para detectar el ARN del SARS-CoV-2 del tracto respiratorio superior es la prueba de diagnóstico inicial preferida. Permite detectar la infección incluso antes de que un organismo haya comenzado a producir anticuerpos específicos, es decir, antes de la seroconversión (43). Los blancos de los ensayos moleculares están dirigidos a los genes de las 3 proteínas: N, E, S, además de las regiones en orf1a y orf1b, y la ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp) (Figura 1) (42).

El valor del umbral de ciclo (Ct), se refiere al número de ciclos necesarios para amplificar el ARN viral para alcanzar un nivel detectable. El valor del Ct está inversamente relacionado con el nivel relativo de ARN viral en una muestra. Los valores de Ct no están estandarizados para dar una cuantificación de la concentración viral en todas las plataformas de RT-PCR. Por tanto, no es recomendable usar el valor del Ct como guía para el manejo clínico.

Las muestras que se pueden usar son variadas: hisopos nasofaríngeos u orofaríngeos, esputo, aspirados del tracto respiratorio inferior, lavado bronco alveolar y lavado/ aspirado nasofaríngeo, aspirado nasal, hisopos nasales o hisopos de cornete medio recolectados de individuos sospechosos de COVID-19 (43–45), sin embargo, dependiendo del tipo de muestra la sensibilidad puede variar.

Pruebas Serológicas

Fueron desarrollados debido a la escasez de capacidad de prueba molecular basada en laboratorio y la duración de los resultados de la prueba (46). Con este tipo de pruebas se pueden obtener resultados incluso en 20 minutos, razón por lo cual son denominadas, pruebas rápidas. Dentro de este grupo podemos distinguir las pruebas basadas en antígenos y las basadas en anticuerpos.

Los ensayos de detección de anticuerpos comúnmente se dirigen contra dos antígenos del SARS-CoV-2: las proteína N o S. La tecnología de detección es variada: inmunoabsorción ligados a enzimas (ELISA) e inmunoensayos de quimioluminiscencia (CLIA), inmunoensayos de flujo lateral, el oro coloidal o marcaje de fluorescencia se utilizan con mayor frecuencia (47).

Las pruebas basadas en anticuerpos evalúan la presencia de IgM e IgG simultáneamente, además de IgA (48). Sin embargo, en estas pruebas existe una gran controversia por su especificidad y sensibilidad. En general, las pruebas no cuantitativas son recomendadas para triajes epidemiológicos, mientras que las pruebas cuantitativas o semicuantitativas para establecer la evolución de la enfermedad, así como la capacidad de las personas en generar inmunidad.

CT- Scan

La tomografía computarizada (CT -Scan en inglés) se enfatiza cada vez más en el diagnóstico y la evaluación de la respuesta en la práctica clínica, y tiene el potencial de proporcionar información valiosa para reflejar el alcance de la enfermedad de COVID-19 (34). Las CT-Scan se utilizan como una prueba de rutina para diagnosticar neumonía; por lo tanto, esto puede ser útil para diagnosticar COVID-19 (49).

El rendimiento diagnóstico de la CT-Scan, incluidas la sensibilidad y la especificidad, varían dependiendo de algunas características de equipo y metodología que se emplea en cada estudio, lo que se calculó en función de las características típicas y atípicas de la CT-Scan para la infección por COVID-19 (33,34). La sensibilidad de esta técnica puede estar entre 65%-95% y la especificidad (33,34) es entre 70%- 75% (81,82). La CT- Scan en algunos lugares puede estar disponible rápidamente y ser útil como prueba diagnóstica inicial complementaria para pacientes con antecedentes de contacto positivo o epidemiología(50).

El adecuado uso e interpretación de los resultados de RT-PCR y serología permiten de realizar un seguimiento al paciente de mejor manera, en la Tabla 3, se consolida la interpretación de los exámenes de acuerdo con las distintas fases de la enfermedad o posibles falsos positivos y negativo, que pudieran presentarse.

Tabla 3: Interpretación de exámenes moleculares, serológicos y clínicos (51).

RT-PCR	IgM	IgG	Interpretación
Riesgo presente			
Positivo	(+)	(-)	Etapa temprana de la infección
Positivo	(+)	(+)	Fase activa de la infección
Positivo	(-)	(+)	Etapa tardía de la infección/Etapa recurrente de la infección
Positivo	(-)	(-)	"Período de ventana"
Negativo	(+)	(-)	Etapa temprana de la infección/RT-PCR falso negativo
Negativo	(-)	(+)	Etapa tardía de la infección/RT-PCR falso negativo
Negativo	(-)	(-)	"Período de ventana"/RT-PCR falso negativo
Riesgo Ausente			
Positivo	(+)	(+)	Infección oligosintomática o asintomática/RT-PCR falso positivo/serología falso positivo
Positivo	(-)	(-)	"Período ventana" con infección oligosintomática o asintomática/falsa positiva RT-PCR
Negativo	(-)	(+)	Infección pasada
Negativo	(+)	(+)	Convalecencia/RT-PCR falso negativo

VACUNAS

Todas las vacunas desarrolladas para SARS-CoV-2 tienen como objetivo prevenir la enfermedad, principalmente (pero no exclusivamente) provocando anticuerpos neutralizantes que bloquean la proteína S, que es la responsable del ingreso a la célula, y, por lo tanto, previenen la capacidad del SARS-CoV-2 para infectar células.

Además, de aumentar la producción en masa de una vacuna rápidamente en un entorno pandémico mundial fue un desafío, ya que requirió que muchas actividades estén bien coordinadas y ocurran en paralelo, en contraste con el proceso secuencial habitual de una década con pruebas preclínicas, ensayos clínicos por fases, producción y distribución planificadas. Estos desafíos fueron de la mano con recursos invertidos y un riesgo financiero elevado (52,53). En la tabla 4 se sintetiza la información sobre algunas vacunas administradas.

Tabla 4: Comparación de diferentes tipos de vacunas

Nombre de vacuna	Desarrollo	Dosis	Eficiencia (%)	Temperatura /Estabilidad
Pfizer (BioNTech & Foson) (54)	mRNA	2	95	-80°C a -60°C (6 meses)
Covishield (Serum Institute of India Pvt Ltd) (55)	Virus inactivo	2	95	2 a 8°C (6 meses)
Sinovac (Sinovac Biotech Ltd's) (56)	Virus inactivo	2	85	2 a 8°C (6 meses)
Janssen (56)	Vector viral	1	80	2 a 8°C (3 meses)
AstraZeneca (University of Oxford) (56)	Vector viral (virus genéticamente modificado)	2	75	2 a 8°C (6 meses)
Moderna (National Institute of Allergy and Infectious Diseases, USA) (56)	RNA (Parte de código del genético del virus)	2	95	-25°C a -15°C (7 meses)

La evidencia de que las nuevas variantes del coronavirus SARS-CoV-2 pueden evadir la inmunidad producida por vacunas o infecciones previas, ha ido incrementado, ya se habla del incremento de una nueva dosis así como algunos refuerzos anuales debido a las posibles reinfecciones (57). La eficiencia de las vacunas es diferente de acuerdo a la variantes (Tabla 1).

Datos preliminares muestran que las madres que están dando de lactar pudieran pasar esta inmunidad a sus hijos. En la actualidad se están desarrollando nuevas vacunas y se están realizando estudios para que pudieran ser vacunados tanto adolescentes como niños.

En definitiva, la mejor defensa contra la aparición de otras variantes es que se realice la vacunación rápida y global, en conjunto con otras medidas de salud pública para bloquear la transmisión. Para poder lograr este cometido, además de una cooperación internacional y organización dentro de cada nación, es la percepción de las personas sobre las vacunas sea favorable. Las actitudes hacia las vacunas COVID-19 parecen estar mejorando en algunas partes del mundo, los resultados, sugieren que una proporción cada vez mayor de personas están dispuestas a vacunarse, sin embargo, todavía persisten las preocupaciones sobre la seguridad de las vacunas (58).

CONCLUSIONES

Si bien los avances en investigación sobre el diagnóstico, conocimiento de la evolución del virus han sido inmensos en este año; de tal manera que ha sido factible el que se comiencen a aplicar las vacunas a nivel mundial en menos de un año de iniciada la propagación de esta, por múltiples factores la pandemia aún está en marcha, por ello es necesario seguir desarrollando mayor conocimiento, pero a la vez compromiso de diversos sectores tanto civiles como gubernamentales para frenar la enfermedad.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Natalia Bailon-Moscoso (NBM): Concepción y diseño del autor, revisión bibliográfica, escritura y análisis del artículo con lectura y aprobación de la versión final. Kamilus Lourdes (KL): revisión bibliográfica, escritura del artículo.

INFORMACIÓN DE LOS AUTORES:

Natalia Bailon-Moscoso Bioquímica farmacéutica. Doctora en Ciencias Biomédica-UNAM. Profesora del Departamento de Ciencias de la Salud de la Universidad Técnica Particular de Loja. Loja-Ecuador.

Kamilus Lourdes Estudiante de la carrera de Biología de la Universidad Técnica Particular de Loja. Loja-Ecuador

DISPONIBILIDAD DE DATOS

Los datos fueron recolectados de revistas y bibliotecas virtuales y está a disposición.

DECLARACIÓN DE INTERESES

Las autoras no reportan conflicto de intereses.

AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN

Las autoras autorizan su publicación en la revista Ateneo. Firmaron un acuerdo de responsabilidad y publicación enviado al Editor.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

No se aplica en este caso

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Coleman CM, Frieman MB. Coronaviruses: Important Emerging Human Pathogens. *J Virol*. 2014;88(10):5209–12.
2. Yasui F, Kai C, Kitabatake M, Inoue S, Yoneda M, Yokochi S, et al. Prior Immunization with Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)-Associated Coronavirus (SARS-CoV) Nucleocapsid Protein Causes Severe Pneumonia in Mice Infected with SARS-CoV. *J Immunol*. 2008;181(9):6337–48.
3. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727–33.
4. Cheng VCC, Lau SKP, Woo PCY, Kwok YY. Severe acute respiratory syndrome coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20(4):660–94.
5. Mohammadi M, Meskini M, do Nascimento Pinto AL. 2019 Novel coronavirus (COVID-19) overview. In: Wiss ZG, editor. *Journal of Public Health (Germany)*. 2020. p. 1–9.
6. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (2019-nCoV) Situation Report – 11. *WHO Bulletin*. 2020.
7. World Health Organization W. WHO Director-General’s opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. *WHO Director General’s speeches*. 2020. p. 4.
8. Ge H, Wang X, Yuan X, Xiao G, Wang C, Deng T, et al. The epidemiology and clinical information about COVID-19. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39(6):1011–9.
9. Harapan H, Itoh N, Yufika A, Winardi W, Keam S, Te H, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review. *J Infect Public Health*. 2020;13(5):667–73.
10. Akram A, Mannan N. Molecular Structure, Pathogenesis and Virology of SARS-CoV-2: A Review. *Bangladesh J Infect Dis*. 2020;7(1):S36–40.
11. Anastasopoulou S, Mouzaki A. The biology of SARS-CoV-2 and the ensuing COVID-19. *Chaiki Iatriki*. 2020;39(1):29–35.
12. Yip CCY, Ho CC, Chan JFW, To KKW, Chan HSY, Wong SCY, et al. Development of a novel, genome subtraction-derived, sars-cov-2-specific covid-19-nsp2 real-time rt-pcr assay and its evaluation using clinical specimens. *Int J Mol Sci*. 2020;21(7):1–11.
13. Monajjemi M, Shahriari S, Mollaamin F. Evaluation of coronavirus families & COVID-19 proteins: Molecular modeling study. *Biointerface Res Appl Chem*. 2020;10(5):6039–57.
14. Wen S, Sun C, Zheng H, Wang L, Zhang H, Zou L, et al. High Coverage SARS CoV 2 Genome Sequences Acquired by Target Capture Sequencing. *J Med Virol*. 2020;92(10):2221–6.
15. Altmann DM, Boyton RJ, Beale R. Immunity to SARS-CoV-2 variants of concern. *Science (80-)*. 2021;371(6534):1103–4.
16. World Health Organization (WHO). Data as received by WHO from national authorities, as of 25 April 2021. *COVID-19 Weekly Epidemiological Update*. 2021.
17. Connelly D. Tackling the rise of concerning COVID-19 variants in the UK [Internet]. *The Pharmaceutical Journal*.

2021 [cited 2021 May 3]. Available from: <https://pharmaceutical-journal.com/article/feature/tackling-the-rise-of-concerning-covid-19-variants-in-the-uk>

18. Madewell ZJ, Yang Y, Jr IML, Halloran ME, Dean NE. SARS-CoV-2 genome sequencing from COVID-19 in Ecuadorian patients: a whole 2 country analysis. medRxiv. 2020;(165):1–13.

19. Cadena JF, Muñoz M, León GM, Valiente-echeverría F. Detection of the new SARS-CoV-2 variant B.1.526 with the Spike E484K mutation in South America. Res Sq. 2021;6–11.

20. Romero PE, Dávila-Barclay A, Gonzáles L, Salvatierra G, Cuicapuza D, Solis L, et al. C.37: Novel lineage expanding in Peru and Chile, with a convergent deletion in the ORF1a gene (Δ 3675–3677) and a novel deletion in the Spike gene (Δ 246–252, G75V, T76I, L452Q, F490S, T859N). 2021 [cited 2021 May 2]; Available from: <https://virological.org/t/novel-sublineage-within-b-1-1-1-currently-expanding-in-peru-and-chile-with-a-convergent-deletion-in-the-orf1a-gene-3675-3677-and-a-novel-deletion-in-the-spike-gene-246-252-g75v-t76i-l452q-f490s-t859n/685>

21. Harypursat V, Chen YK. Six weeks into the 2019 coronavirus disease outbreak: It is time to consider strategies to impede the emergence of new zoonotic infections. Chin Med J (Engl). 2020;133(9):1118–20.

22. Vinodh Kumar OR, Ramkumar, Pruthvishree BS, Pande T, Sinha DK, Singh BR, et al. SARS-CoV-2 (COVID-19): Zoonotic origin and susceptibility of domestic and wild animals. J Pure Appl Microbiol. 2020;14(1):741–7.

23. FAO. Exposure of humans or animals to SARS-CoV-2 from wild, livestock, companion and aquatic animals. Exposure of humans or animals to SARS-CoV-2 from wild, livestock, companion and aquatic animals. 2020.

24. Mahdy MAA, Younis W, Ewaida Z. An Overview of SARS-CoV-2 and Animal Infection. Front Vet Sci. 2020;7:596391.

25. Leroy EM, Ar Gouilh M, Brugère-Picoux J. The risk of SARS-CoV-2 transmission to pets and other wild and domestic animals strongly mandates a one-health strategy to control the COVID-19 pandemic. One Heal. 2020;10:100133.

26. Kiros M, Andualem H, Kiros T, Hailemichael W, Getu S, Geteneh A, et al. COVID-19 pandemic: Current knowledge about the role of pets and other animals in disease transmission. Virol J. 2020;17(1):1–8.

27. Vandenberg O, Martiny D, Rochas O, van Belkum A, Kozlakidis Z. Considerations for diagnostic COVID-19 tests. Nat Rev Microbiol [Internet]. 2021;19(3):171–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41579-020-00461-z>

28. Kameswari S, Brundha MP, Ezhilarasan D. Advantages and disadvantages of RT-PCR in COVID 19. Eur J Mol Clin Med. 2020;7(1):1174–81.

29. Gietema HA, Zelis N, Nobel JM, Lambriksi LJG, Alphen LBV, Lashof AMLO, et al. CT in relation to rt-PCR in diagnosing covid-19 in the netherlands: A prospective study. PLoS One. 2020;15(7):e0235844.

30. Pascarella G, Strumia A, Piliago C, Bruno F, Del Buono R, Costa F, et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. J Intern Med. 2020;288.2:192–206.

31. Udugama B, Kadhiresan P, Kozlowski HN, Malekjahani A, Osborne M, Li VYC, et al. Diagnosing COVID-19: The Disease and Tools for Detection. ACS Nano. 2020;14(4):3822–35.

32. Bai H, Cai X, Zhang X. Landscape Coronavirus Disease 2019 test (COVID-19 test) in vitro -- A comparison of PCR vs Immunoassay vs Crispr-Based test. OSF Preprints [Internet]. 2021 Mar 2; Available from: <https://osf.io/6eagn>

33. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus

- Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*. 2020;296(2):E32–40.
34. Adams HJA, Kwee TC, Yakar D, Hope MD, Kwee RM. Chest CT Imaging Signature of Coronavirus Disease 2019 Infection: In Pursuit of the Scientific Evidence. *Chest*. 2020;158(5):1885–95.
35. Kim H, Hong H, Yoon SH. Diagnostic Performance of CT and Reverse Transcriptase–Polymerase Chain Reaction for Coronavirus Disease 2019: A Meta-Analysis. *Radiology*. 2020;201343.
36. Eftekhari A, Alipour M, Chodari L, Dizaj SM, Ardalan MR, Samiei M, et al. A comprehensive review of detection methods for SARS-CoV-2. *Microorganisms*. 2021;9(2):232.
37. Yan C, Cui J, Huang L, Du B, Chen L, Xue G, et al. Rapid and visual detection of 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) by a reverse transcription loop-mediated isothermal amplification assay. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(6):773–9.
38. La Marca A, Capuzzo M, Paglia T, Roli L, Trenti T, Nelson SM. Testing for SARS-CoV-2 (COVID-19): a systematic review and clinical guide to molecular and serological in-vitro diagnostic assays. *Reprod Biomed Online*. 2020;41(3):483–99.
39. Choe JY, Kim JW, Kwon HH, Hong HL, Jung CY, Jeon CH, et al. Diagnostic performance of immunochromatography assay for rapid detection of IgM and IgG in coronavirus disease 2019. *J Med Virol*. 2020;92(11):2567–72.
40. Taylor W, Abbasi QH, Dashtipour K, Ansari S, Shah SA, Khalid A, et al. A review of the state of the art in non-contact sensing for covid-19. *Sensors*. 2020;20(19):5665.
41. Dai WC, Zhang HW, Yu J, Xu HJ, Chen H, Luo SP, et al. CT Imaging and Differential Diagnosis of COVID-19. *Can Assoc Radiol J*. 2020;71(2):195–200.
42. Lai CKC, Lam W. Laboratory testing for the diagnosis of COVID-19. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 2021;538:226–30. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.10.069>
43. Tahamtan A, Ardebili A. Real-time RT-PCR in COVID-19 detection: issues affecting the results. *Expert Rev Mol Diagn*. 2020;20(5):453–4.
44. Long C, Xu H, Shen Q, Zhang X, Fan B, Wang C, et al. Diagnosis of the Coronavirus disease (COVID-19): rRT-PCR or CT? *Eur J Radiol*. 2020;126:108961.
45. van Kasteren PB, van der Veer B, van den Brink S, Wijsman L, de Jonge J, van den Brandt A, et al. Comparison of seven commercial RT-PCR diagnostic kits for COVID-19. *J Clin Virol*. 2020;128:104412.
46. Tysiąg-Miśta M, Bulanda S. The utilization of rapid serological tests in COVID-19 diagnostics – a high risk of false-negative results in outpatient care, with particular emphasis on dental treatment. *Med Pr*. 2021;72(2):155–62.
47. Ghaffari A, Meurant R, Ardakani A. COVID-19 serological tests: how well do they actually perform? *Diagnostics*. 2020;10(7):1–14.
48. Loconsole D, Centrone F, Morcavallo C, Campanella S, Sallustio A, Quarto M, et al. The light and shadow of rapid serological tests for SARS-CoV-2 infection: Results from a study in a large emergency department. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(18):1–9.
49. Alsharif W, Qurashi A. Effectiveness of COVID-19 diagnosis and management tools: A review. *Radiography*. 2020;27(2):682–7.
50. Mair MD, Hussain M, Siddiqui S, Das S, Baker A, Conboy P, et al. A systematic review and meta-analysis comparing

- the diagnostic accuracy of initial RT-PCR and CT scan in suspected COVID-19 patients. *Br J Radiol.* 2021;94:20201039.
51. Krajewski R, Gołębiowska J, Makuch S, Mazur G, Agrawal S. Update on serologic testing in COVID-19. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2020;510:746–50. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.09.015>
52. Haque A, Pant AB. Efforts at COVID-19 vaccine development: Challenges and successes. *Vaccines.* 2020;8(4):1–16.
53. Koirala A, Joo YJ, Khatami A, Chiu C, Britton PN. Vaccines for COVID-19: The current state of play. *Paediatr Respir Rev.* 2020;35:43–9.
54. BioNTech. Pfizer y BioNTech anuncian la aprobación regulatoria del Instituto Paul-Ehrlich de Alemania para comenzar el primer ensayo clínico de las vacunas candidatas para el COVID-19. 2020;
55. Serum Institute of India Pvt. Ltd. COVISHIELD Completes Enrolment of Phase III clinical trials under partnership of ICMR and Serum Institute of India. 2020;1–2.
56. NC Department of health and human Services. COVID-19 Vaccine Update. *Intern med alert.* 2020;42(376):0.
57. Callaway E, Ledford H. How to redesign COVID vaccines so they protect against variants. *Nature.* 2021;590(7844):15–6.
58. Mega ER. Trust in COVID vaccines is growing. *Nature News* [Internet]. 2021 Apr 24; Available from: <https://www.nature.com/articles/d41586-021-00368-6>