

ISSN: 2007-042X



# Ciencia en la frontera

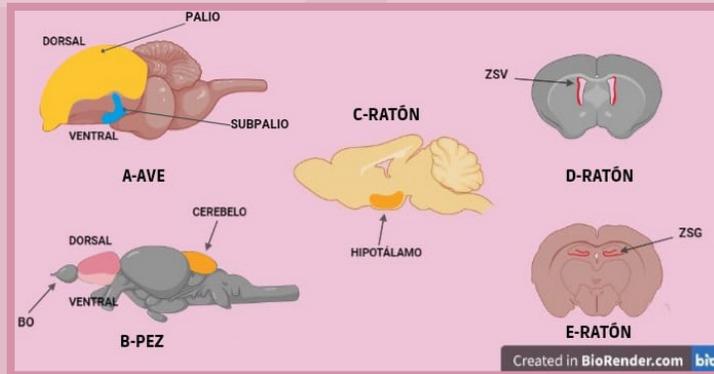
Revista de ciencia y tecnología de la UACJ

## ***Neurogénesis en el animal adulto: del estado fisiológico a la lesión o enfermedad***

López Tendilla, L. C.  
Mosqueda Cabrera, M. Á.  
Arzate Vázquez, D. M.

## ***Virus SARS-CoV-2 y el desarrollo de antivirales y vacunas***

Márquez-Barreto, A. C.



**VOLUMEN XVII, Núm. 1**

Enero-junio 2022

Includes  
abstracts  
in English

UACJ



*Ciencia en la frontera:  
revista de ciencia y tecnología  
de la Universidad Autónoma  
de Ciudad Juárez*

#### **DIRECTORIO**

**Juan Ignacio Camargo Nassar**  
*Rector*

**Daniel Constandse Cortez**  
*Secretario General*

**Beatriz Araceli Díaz Torres**  
*Coordinadora General de  
Investigación y Posgrado*

**Salvador Nava Martínez**  
*Director del ICB*

**José Alberto López Díaz**  
*Jefe del Departamento de Ciencias Químico-Biológicas*

**Jesús Meza Vega**  
*Director General de Comunicación Universitaria*

**Nora Carmen Reyes Villegas**  
*Editora responsable*

#### **COMITÉ EDITORIAL DEL ICB**

**SALVADOR NAVA MARTÍNEZ**  
Director del ICB

**JOSÉ ALBERTO LÓPEZ DÍAZ**  
Jefe del Departamento de Ciencias Químico Biológicas

**JOSÉ JAIR GUERRERO ÁVILA**  
Jefe del Departamento de Ciencias de la Salud

**RAMÓN RIVERA BARRENO**  
Jefe del Departamento de Ciencias Veterinarias

**SERGIO SOLTERO HERRERA**  
Jefe del Departamento de Estomatología

**FLORINDA JIMÉNEZ VEGA**  
Consejera editorial por el ICB

#### **COMITÉ EDITORIAL DEL NÚMERO**

**DRA. ANGÉLICA ESCÁRCEGA ÁVILA**  
Universidad Autónoma de Ciudad Juárez

**DRA. FLORINDA JIMÉNEZ MEZA**  
Universidad Autónoma de Ciudad Juárez

**DR. GERARDO PAVEL ESPINO SOLÍS**  
Laboratorio Nacional de Citometría de Flujo

**DRA. ANALIA ELIZABETH CASTRO**  
Departamento de Neurobiología Conductual y Cognitiva. Instituto de Neurobiología, UNAM Campus Juriquilla

**DR. PABLO ANTONIO LAVÍN MURCIO**  
Universidad Autónoma de Ciudad Juárez

**DR. JORGE ALBERTO PÉREZ LEÓN**  
Universidad Autónoma de Ciudad Juárez

**DR. PAÚL MONDRAGÓN TERÁN**  
Centro Médico Nacional 20 de noviembre-ISSSTE

#### **DEPARTAMENTO DE CIENCIAS QUÍMICO-BIOLÓGICAS INSTITUTO DE CIENCIAS BIOMÉDICAS**

Ciencia en la Frontera: Revista de Ciencia y Tecnología de la UACJ / Universidad Autónoma de Ciudad Juárez, Coordinación General de Investigación y Posgrado.  
Vol. XVII (2022). Ciudad Juárez, Chih.: UACJ, 2021. v.; 21 cm. Seriada.

*Ciencia en la frontera: revista de ciencia y tecnología de la UACJ*, Vol. XVII, Núm. 1, 2022, es una publicación semestral editada por la Universidad Autónoma de Ciudad Juárez, a través del Instituto de Ciencias Biomédicas, la Coordinación General de Investigación y Posgrado del ICB y el Departamento de Ciencias Básicas. Editor responsable: Nora Carmen Reyes Villegas (nreyes@uacj.mx). Reserva al uso exclusivo otorgada por Indautor Núm. 04-2021-042314540700-203 y el ISSN 2007-042X. Copyright © UACJ.

Los manuscritos propuestos para publicación en esta revista deberán ser inéditos y no haber sido sometidos a consideración a otras revistas simultáneamente. Al enviar los manuscritos y ser aceptados para su publicación, los autores aceptan que todos los derechos se transfieren a *Ciencia en la frontera: revista de ciencia y tecnología de la UACJ*, quien se reserva los de reproducción y distribución, ya sean fotográficos, en micropelícula, electrónicos o en cualquier otro medio, y no podrán ser utilizados sin permiso por escrito de *Ciencia en la frontera: revista de ciencia y tecnología de la UACJ*; véase, además, notas para autores.

Permisos para otros usos: el propietario de los derechos no permite utilizar copias para distribución en general, promociones, creación de nuevos trabajos o reventa.

Disponible en: [erevistas.uacj.mx](http://erevistas.uacj.mx)

## CONTENIDO

### **Neurogénesis en el animal adulto: del estado fisiológico a la lesión o enfermedad**

López Tendilla, L. C.

Mosqueda Cabrera, M. Á.

Arzate Vázquez, D. M. .... 7

### **Virus SARS-CoV-2 y el desarrollo de antivirales y vacunas**

Márquez-Barreto, A. C. .... 25

**ABSTRACTS**

**Neurogenesis in the adult animal: from the physiological state to the lesion or disease**

Six decades ago it was believed that neurons of the nervous system were only born during embryonic development. The study of adult neurogenesis is essential to develop strategies focused on specific neuronal regeneration after a lesion or in the course of neurodegenerative diseases in which an inflammatory state is established. The aim of this review was to compile and discuss on the current knowledge of adult neurogenesis in normal and injury or disease conditions, and the influence of inflammation on the regeneration of the nervous system in the adult animal. There is evidence that neurogenesis exists in several animal species, but its extent and its rate vary greatly between them. Neuroinflammation has negative effects on neuronal integrity and survival; however, the modulation of the microglia and other inflammatory cells during neuronal regeneration processes has been proven to produce beneficial effects.

**Keywords:** microglia; neurodegenerative diseases; neurogenesis; neuroinflammation; regeneration ..... 7

**SARS-CoV-2 virus and the development of antivirals and vaccines**

COVID-19 is the disease caused by the coronavirus known as SARS-CoV-2. The emergence of this new virus caused an unprecedented health emergency that led governments of different countries, health organizations, and the scientific community to join forces to provide a rapid and effective solution to the increase in infections and deaths. The development and study of effective antivirals against SARS-CoV-2 have been a significant advance in combating the pandemic; however, the greatest contribution has been the administration of vaccines. Although different types and brands have been administered, the Pfizer-BioNTech, Moderna, Oxford-AstraZeneca, and Johnson & Johnson vaccines are the most common vaccines worldwide. This article presents the brands and types of vaccines used in different countries, highlighting that thanks to their administration there has been a decrease in patients hospitalized for COVID-19.

**Keywords:** SARS-CoV-2, COVID-19, antivirals, vaccines ..... 25



## ARTÍCULO DE REVISIÓN

# Neurogénesis en el animal adulto: del estado fisiológico a la lesión o enfermedad

*López Tendilla, L. C.,<sup>1</sup> Mosqueda Cabrera, M. Á.,<sup>1</sup> Arzate Vázquez, D. M.\*<sup>2</sup>*

## RESUMEN

Hasta hace seis décadas, se creía que el nacimiento de las neuronas que constituyen el sistema nervioso solo ocurría durante el desarrollo embrionario. El estudio de la neurogénesis en el adulto es fundamental para desarrollar estrategias que permitan recuperar las poblaciones neuronales perdidas después de una lesión o en el curso de las enfermedades neurodegenerativas. El objetivo de este trabajo fue realizar una revisión bibliográfica del conocimiento actual acerca de la capacidad neurogénica del encéfalo adulto de diferentes especies animales en condiciones fisiológicas y en situaciones de lesión o enfermedad, haciendo hincapié en la influencia de la inflamación sobre la regeneración del sistema nervioso en el animal adulto. La neuroinflamación tiene efectos negativos sobre las células nerviosas; sin embargo, en los casos en que no pueda ser eliminada, la modulación de la microglía y otras células inflamatorias puede ser una alternativa para conseguir efectos benéficos.

Palabras clave: enfermedades neurodegenerativas; microglía; neurogénesis; neuroinflamación; regeneración.

## ABSTRACT

Six decades ago it was believed that neurons of the nervous system were only born during embryonic development. The study of adult neurogenesis is essential to develop strategies focused on specific neuronal regeneration after a lesion or in the course of neurodegenerative diseases in which an inflammatory state is established. The aim of this review was to compile and discuss on the current knowledge of adult

---

1 Universidad Autónoma Metropolitana (UAM) Unidad Xochimilco. Departamento El Hombre y su Ambiente. División de Ciencias Biológicas y de la Salud; Ciudad de México, México.

2 Instituto Cajal-Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Departamento de Neurobiología Molecular, Celular y del Desarrollo; Madrid, España.

\* Autora para correspondencia: Tel. +34 915 85 47 34; dulce.arzate@cajal.csic.es/arvaz.dm@gmail.com

neurogenesis in normal and injury or disease conditions, and the influence of inflammation on the regeneration of the nervous system in the adult animal. There is evidence that neurogenesis exists in several animal species, but its extent and its rate vary greatly between them. Neuroinflammation has negative effects on neuronal integrity and survival; however, the modulation of the microglia and other inflammatory cells during neuronal regeneration processes has been proven to produce beneficial effects.

Keywords: microglia; neurodegenerative diseases; neurogenesis; neuroinflammation; regeneration.

## INTRODUCCIÓN

La neurogénesis en el adulto es el proceso mediante el cual se generan neuronas nuevas que pueden integrarse a los circuitos neuronales preexistentes (Kempermann, 2006). Este descubrimiento ocurrió a partir de las observaciones de Joseph Altman en 1960, quien identificó células nuevas usando timidina radiactiva (timidina-3H) (Altman y Das, 1965, 1966; revisado en: Acevedo-Triana, 2014). Las células marcadas tenían una morfología parecida a las neuronas en el bulbo olfatorio (BO) y en el hipocampo de ratas y gatos (Colucci-D'Amato, Bonavita, & Di Porzio, 2006; Gould, 2007); sin embargo, en ese momento no se contaba con métodos que demostraran fehacientemente que las células marcadas eran neuronas (Acevedo-Triana, 2014). Posteriormente, en 1984, Michael Kaplan replicó los estudios de Altman (Kaplan y Hinds, 1977; revisado en: Acevedo-Triana, 2014), pero introduciendo técnicas de microscopía electrónica, demostrando que las células marcadas sí eran neuronas (Colucci-D'Amato *et al.*, 2006). Actualmente, se acepta que la neurogénesis del sistema nervioso central (SNC) contribuye a la generación de neuronas nuevas, tanto en la homeostasis como en estados patológicos (Gutiérrez *et al.*, 2011), aunque en mamíferos es un proceso limitado (Kempermann, Wiskott, & Gage, 2004). El descubrimiento de la neurogénesis en el encéfalo adulto es fundamental para comprender el funcionamiento del sistema nervioso (SN) y posiblemente desarrollar estrategias de reemplazo neuronal, que permitan recuperar las poblaciones celulares perdidas en diversos procesos neurodegenerativos. Las enfermedades neurodegenerativas constituyen un

grupo heterogéneo de afecciones del SNC (Pavón & Lorigados, 2019). De los 50 millones de personas que viven con demencia en el mundo, dos tercios sufren la enfermedad de Alzheimer (EA), mientras que el resto tienen demencia vascular, demencia mixta, demencia con cuerpos de Lewy o degeneración frontotemporal (DFT). Todas estas enfermedades causan daños irreparables en las células cerebrales y es posible que esa comunidad aumente a 152 millones de personas para el año 2050 (Informe Mundial sobre el Alzheimer, 2018).

Los procesos neurodegenerativos se han asociado a estados de inflamación (Al-Onaizi *et al.*, 2020). La neuroinflamación implica una respuesta coordinada entre la microglía y las células del SNC (astrocitos y células inmunitarias periféricas) (DiSabato, Quan, & Godbout, 2016) como consecuencia de una lesión, una infección o un proceso neurodegenerativo (Pacheco *et al.*, 2012; revisado en: Fernández, 2017). Cuando el proceso no está debidamente regulado provoca una neuroinflamación crónica y neurodegeneración; por ejemplo, la EA, la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y la esclerosis múltiple (EM) (Mammana *et al.*, 2018). Algunos estudios realizados en mamíferos, principalmente en ratas, demuestran que la inflamación cerebral inhibe la formación de neuronas nuevas (Ekdahl *et al.*, 2003). Sin embargo, en otro estudio se argumenta que la respuesta celular de la microglía es diferente dependiendo del sitio de la lesión, ya que los genes de activación y regulación inmunitaria varían entre distintas regiones del encéfalo. Además, se ha reportado que la microglía tipo M1 (proinflamatoria) y la de tipo M2 (antiinflamatoria) ayudan a la proliferación de células progenitoras de oligodendrocitos y a la diferenciación de oligodendrocitos, a través de la secreción de activina-A, respectivamente (Adams & Gallo, 2018). Estudios llevados a cabo en pez cebra han demostrado que la inflamación aguda ocasionada por una lesión puede promover la regeneración del SNC, proporcionando señales para el inicio de la proliferación y la neurogénesis regenerativa (Kyritsis *et al.*, 2012). Se ha sugerido que la inflamación tiene un papel dual, por lo que nuestro objetivo consistió en realizar una revisión bibliográfica del conocimiento actual sobre el potencial neurogénico del encéfalo adulto y la influencia de la inflamación en la regeneración del SN.

### 1. Neurogénesis en el encéfalo adulto

De manera general podemos decir que el SN tiene dos clases de células: células nerviosas (neuronas) y células gliales (glía) (Kandel, Schwartz, & Jessell, 2000). Anteriormente, se consideraba que la regeneración del SN durante la vida adulta no era posible; sin embargo, gracias a los estudios de diversos autores se descubrió que el encéfalo es capaz de generar neuronas nuevas que pueden integrarse a los circuitos neuronales preexistentes (Kempermann, 2006). Estos estudios se iniciaron a partir de las observaciones de Joseph Altman y su grupo de investigación en 1960, quienes identificaron células nuevas en el BO y en el hipocampo de ratas y gatos usando timidina radiactiva, las cuales aparentemente tenían morfología neuronal (Acevedo-Triana, 2014). Años más tarde, Kaplan y Hinds, mediante autorradiografía de cortes de cerebro de ratas adultas, demostraron que las células marcadas eran neuronas con dendritas, axones y sinapsis distinguibles (Kaplan y Hinds, 1977; revisado en: Owji & Shoja, 2020). Posteriormente, Nottebohm y Goldman administraron timidina tritiada a canarios, marcando un número considerable de neuronas y neuroglía en la región del centro vocal superior del canto (HVC) (Goldman y Nottebohm, 1983; revisado en: Owji & Shoja, 2020).

La generación de una neurona nueva, que se denomina neurogénesis adulta, es un proceso complejo, que implica la existencia de células troncales neurales (CTN) de naturaleza glial y ocurre principalmente en la zona subgranular (ZSG) del hipocampo y la zona subventricular (ZSV) de los ventrículos laterales, aunque también en la eminencia media del hipotálamo, se han identificado algunos tanicitos con propiedades de células progenitoras neurales (CPN), las cuales migran al parénquima hipotalámico y pueden diferenciarse en neuronas funcionales (Docampo-Seara *et al.*, 2020; Kempermann *et al.*, 2004; Xu *et al.*, 2005). En los primeros dos sistemas (ZSG y ZSV), las CTN, denominadas células tipo I (o tipo B), son células gliales con una baja tasa de proliferación; las células de tipo II (tipo C o progenitores de amplificación transitoria) son altamente proliferativas (Kempermann *et al.*, 2004); mientras que las células tipo III (o tipo A) son neuroblastos migrantes con baja actividad proliferativa (Navarro-Quiroz *et al.*, 2018), que madurarán en neuronas nuevas funcionales. En el hipotálamo, los tanicitos expresan marcadores de CTN, como *nestina* (Lee *et al.*, 2012), y se agrupan en dos tipos:

tanicitos  $\alpha$  y tanicitos  $\beta$ . Los tanicitos  $\alpha$  proyectan al núcleo dorsomedial (DMH) y al núcleo ventromedial (VMH), mientras que los tanicitos  $\beta$  proyectan al núcleo arcuato ventromedial y a la eminencia media (Uriarte, 2020).

Se ha sugerido que la neurogénesis posnatal generalizada en vertebrados no-mamíferos puede estar relacionada con el crecimiento del encéfalo en respuesta al crecimiento de los sistemas sensoriales. Los peces, anfibios y reptiles recién nacidos son considerablemente pequeños y su SNC necesita adaptarse a un cambio corporal considerable y al aumento de la información sensorial; por ello, es probable que en estos organismos la neurogénesis posnatal se deba a la necesidad de aumentar la capacidad de procesamiento del SNC para incrementar la aferencia sensorial primaria; mientras que en los mamíferos la neurogénesis es limitada, pues sus sistemas sensoriales están completamente desarrollados, en términos de número de receptores sensoriales, poco después del nacimiento (Kaslin, Ganz, & Brand, 2008).

Se ha reportado proliferación posnatal y neurogénesis en varias áreas del encéfalo adulto de reptiles, como en el BO, el cuerpo estriado, la cresta dorsoventricular, la corteza, el núcleo esférico —en lagartijas, pero no en tortugas— y el cerebelo (López-García *et al.*, 1988; García-Verdugo *et al.*, 1989; Pérez-Sánchez *et al.*, 1989; Marchioro *et al.*, 2005; revisado en: Kaslin *et al.*, 2008). Los tipos celulares encontrados en la zona ventricular (ZV) de reptiles y aves son el A, el B y el E. Las células tipo A o células migratorias experimentan cambios morfológicos al migrar hacia su lugar de destino (indicativo de maduración neuronal). Mientras que las células tipo B o glía radial, y las células tipo E (ependimocitos) son progenitores multipotenciales de diversos tipos celulares, incluyendo las neuronas (García-Verdugo *et al.*, 1986; revisado en: Delgado, 2008).

### 2. Principales regiones neurogénicas en el encéfalo adulto: bulbo olfatorio, hipocampo e hipotálamo

El BO tiene la capacidad de incorporar neuronas nuevas generadas, a partir de CTN localizadas en las paredes de los ventrículos laterales, en la ZSV, aunque un estudio reciente también ha identificado CTN residentes del BO (Defteralı *et al.*, 2021). Las neuronas nuevas inmaduras provenientes de la ZSV migran a través de una vía tangencial, denominada vía migratoria rostral (VMR), hacia el BO. Una vez

en el BO, se diferencian en neuronas granulares y periglomerulares. Las neuronas que se integran constantemente al BO, se incorporan a circuitos olfatorios previamente establecidos o están relacionadas con la inducción, facilitación y generación de circuitos olfatorios nuevos estimulados por alguna conducta en particular, como puede ser la búsqueda de comida, el cuidado de las crías o la selección de la pareja (Paredes & Corona, 2011).

El hipocampo es una estructura del sistema límbico que participa en el procesamiento de la memoria y en procesos de aprendizaje. La generación de neuronas nuevas se lleva a cabo específicamente en el giro dentado (GD); dichas neuronas se derivan de las CTN que se localizan en la ZSG. Dado que el hipocampo es una estructura esencial con funciones como aumentar la resiliencia frente al estrés, mejorar la separación de patrones y la formación de la memoria de tipo espacial y emocional, se ha considerado que la neurogénesis hipocámpal tiene un papel importante en la formación y regulación de conductas emotivas y de aprendizaje (Ramírez-Rodríguez *et al.*, 2013; Sung *et al.*, 2020) y un mejor estado antidepresivo (Santarelli *et al.*, 2003; revisado en: Wang *et al.*, 2020).

Otra zona del encéfalo adulto en la que se ha registrado neurogénesis, es el hipotálamo. Estudios recientes han demostrado que se integran neuronas nuevas a la eminencia media y al núcleo arcuato en animales adultos. Este proceso parece depender del estado metabólico y nutricional (Navarro-Quiroz *et al.*, 2018). Mediante la determinación de la proliferación celular en el hipotálamo de ratón, a través del marcaje con 5-bromo-2-desoxiuridina (BrdU) en ratones posnatales y adultos, se observó la presencia de células BrdU positivas en la base del tercer ventrículo de la eminencia media y se describió que la tasa de neurogénesis en esta región es alrededor de cinco veces mayor que la observada en otras regiones hipotalámicas (Lee *et al.*, 2012).

En seres humanos, un estudio realizado *post mortem* en pacientes con cáncer, se encontró que la neurogénesis continúa durante la edad adulta en la circunvolución dentada del hipocampo (Eriksson *et al.*, 1998). De hecho, se acepta que en humanos también se encuentran activos los nichos neurogénicos del hipocampo y la ZSV, aunque aún no está claro si la actividad neurogénica persiste en la edad adulta (Moreno-Jiménez *et al.*, 2021) o se pierde a edades tempranas (Sorrells *et al.*, 2018), lo cual parece depender de los métodos de preservación del

tejido y de inmunomarcaje de neuronas nuevas que han usado los diferentes grupos de investigación.

### 3. Potencial neurogénico en otras estructuras del encéfalo adulto

Existe debate entre la comunidad científica acerca de la presencia de neurogénesis en otras estructuras del encéfalo, como la amígdala, el estriado y la sustancia nigra. En la mayoría de los casos ha sido inducida por diversos factores no-fisiológicos, como lesiones, estrés o enfermedades que causan pérdida neuronal (Navarro-Quiroz *et al.*, 2018); y algunos estudios sugieren que las neuronas nuevas surgen de la migración de CTN y CPN que se originan típicamente en la ZSV (Jurkowski *et al.*, 2020). Sin embargo, otros estudios argumentan que en dichas estructuras ocurre un recambio a baja escala pero constante, debido a la presencia de grupos de CPN dentro de estas zonas que repueblan los circuitos neuronales locales, y que una falla en este proceso puede estar asociada al surgimiento de enfermedades neurodegenerativas, como el Parkinson (Albright *et al.*, 2016; Jurkowski *et al.*, 2020). También, se han encontrado neuronas nuevas en la amígdala, la corteza piriforme y la corteza temporal de primates no-humanos; la amígdala y el hipotálamo de hembras de ratones de campo; y el núcleo del vago en ratas (Arzate & Covarrubias, 2020).

### 4. Neuroinflamación: aspectos generales

El SNC es un órgano “inmunoprivilegiado”, ya que cuenta con numerosas poblaciones de células mieloides y barreras defensivas, como las meninges (Martínez-Tapia *et al.*, 2018). En el encéfalo sano, la microglía está presente en un estado de reposo reaccionando rápidamente a alteraciones microambientales, cambiando su morfología y ejerciendo funciones como la fagocitosis y la secreción de mediadores inflamatorios (Russo, Barlati, & Bosetti, 2011). La neuroinflamación es un proceso inflamatorio dentro de la médula espinal o el encéfalo y está coordinado entre la microglía y otras células del SNC, como los astrocitos, las células endoteliales y las células inmunitarias periféricas, lo que involucra una gran producción de factores inmunológicos, como citocinas o quimiocinas (Cuadro I). También, se producen especies reactivas de oxígeno (ROS, del inglés Reactive Oxygen Species), que, de no ser controladas, promueven daño neuronal (DiSabato *et al.*, 2016; Martínez-Tapia *et al.*, 2018). En este sentido, se ha reportado que los procesos crónicos

inflamatorios conducen al desarrollo o progresión de enfermedades neurodegenerativas, como EA, EP, enfermedad de Huntington y EM (Sochocka, Diniz, & Leszek, 2017; Russo *et al.*, 2011). El proceso neuroinflamatorio ocurre como respuesta a daños celulares y tisulares provocados por diferentes factores, como infecciones por microorganismos, lesiones, isquemia, entre otros (Yilmaz *et al.*, 2019). Se sabe también que la neuroinflamación participa en la fisiopatología de la lesión cerebral secundaria, pero también en la reparación neuronal después de la isquemia cerebral al aumentar las citocinas proinflamatorias, la apoptosis neuronal, la neurogénesis y la neuroplasticidad (Jeon *et al.*, 2011; revisado en: Wang *et al.*, 2020). Las reacciones inflamatorias adecuadas facilitan la reparación, el recambio y la adaptación de los tejidos. Una reacción inflamatoria moderada conduce a la inhibición del sangrado resultante de un traumatismo y a la eliminación de tejidos necróticos, exotoxinas y endotoxinas (Sochocka *et al.*, 2017).

La activación de las células gliales desempeña funciones importantes en el desarrollo, el mantenimiento de la homeostasis y la resolución de procesos neuroinflamatorios (Adams & Gallo, 2018). En respuesta a una lesión o invasión de patógenos, las células de la microglía —conocidas como los macrófagos del encéfalo— se transforman en microglía fagocítica activa; después migran y se acumulan en el sitio de la lesión, a través de un proceso conocido como quimiotaxis. La fagocitosis microglial puede necesitar diferentes tipos de receptores para iniciar esta función, como los receptores tipo Toll (TLR) con alta afinidad para unirse a patógenos microbianos extraños; el receptor activador expresado en células mieloides 2 (TREM-2), que reconoce sustancias celulares apoptóticas; receptores del complemento; receptores captadores (SR); el receptor pirimidinérgico P2Y6 (P2RY6); el complejo de antígenos de macrófagos 2 (MAC-2); el receptor de manosa; y el receptor de proteína relacionada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad (LRP). Estos receptores participan en la eliminación de células muertas en lesiones cerebrales, tanto agudas como crónicas (Fu *et al.*, 2014). Los macrófagos (y la microglía) son células extremadamente plásticas que pueden cambiar rápidamente su perfil funcional, a través de un proceso definido como polarización; de esta manera, se clasifican en proinflamatorios (M1) y antiinflamatorios o resolutivos (M2). Los tipo M1 se caracterizan por su capacidad

para eliminar patógenos, presentar antígenos a los linfocitos T, para el inicio de respuestas adaptativas y producir niveles elevados de citocinas proinflamatorias; mientras que los de tipo M2 permiten la resolución de la inflamación y la reparación de tejidos (Viola *et al.*, 2019). Las citocinas modulan la diferenciación, activación, muerte y proliferación celular (López-Bojórquez, 2004). Algunas citocinas proinflamatorias (Cuadro I) influyen en la activación del factor de transcripción nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B), que promueve la expresión de una gran variedad de genes implicados en la inflamación, así como de citocinas, quimiocinas o enzimas proinflamatorias; por ejemplo, IL-1, IL-8, TNF- $\alpha$ , IFN $\gamma$ , iNOS (Guijarro & Égido, 2002). Por otra parte, en la resolución de la inflamación por citocinas antiinflamatorias se encuentra involucrada la IL-10 y su receptor (IL-10R) perteneciente a los receptores tirosina cinasa, que, a través de la enzima JAK2 y la activación y fosforilación de las STAT3, disminuyen la respuesta inmunológica. Mientras que el Factor de Crecimiento Transformante beta (TGF- $\beta$ ) produce la activación de las SMAD, que modulan la expresión génica de citocinas proinflamatorias, lo que culmina en la disminución del proceso inflamatorio. Los endocannabinoides también ayudan al control del proceso inflamatorio disminuyendo la migración de las células dendríticas, a través del receptor CB2 (Cervantes-Villagrana, Cervantes-Villagrana, & Presno-Bernal, 2014).

Se ha descrito que el perfil funcional al que se polarizan los macrófagos, se encuentra relacionado con el metabolismo energético y que la modulación de las vías metabólicas puede polarizar a los macrófagos hacia funciones prorregerativas, y con ello prevenir los efectos nocivos de la microglía activada durante el proceso inflamatorio (Fumagalli *et al.*, 2018).

Posteriormente a una lesión o enfermedad cerebral, los astrocitos sufren una transformación, proceso al que se le conoce como “astroglisis reactiva”, del cual se han descrito tres grados de severidad: leve o moderada, severa difusa y severa con formación de cicatriz glial compacta. La activación microglial por lipopolisacárido (LPS) produce astrocitos reactivos A1, mientras que la activación por isquemia ocasiona astrocitos reactivos A2. Los de tipo A1 regulan positivamente muchos genes que son destructivos para las sinapsis y muestran una reducción en su capacidad fagocítica; por el contrario, los de tipo A2 regulan positivamente factores neurotró-

ficos y promueven la recuperación y reparación del SNC (Liddelow *et al.*, 2017; Guillamón-Vivancos, Gómez-Pinedo, & Matías-Guiu, 2015). Liddelow *et al.* (2017) demostraron que se requiere microglía activada para inducir astrocitos reactivos A1, principalmente, a través de la señalización de la interleucina 1- $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ ), el Factor de Necrosis Tumoral (TNF) y el componente 1 del complemento (C1Q). Y sugieren que los astrocitos A1 secretan una toxina que mata rápidamente solo a un subconjunto de neuronas del SNC y de oligodendrocitos maduros, pero no a otros tipos celulares del SNC. Sin embargo, los astrocitos reactivos también pueden ejercer funciones benéficas; por ejemplo, protegen las células del SNC captando glutamato potencial-

mente excitotóxico, degradan péptido  $\beta$ -amiloide ( $\beta$ A), facilitan la reparación de la barrera hemoencefálica y protegen frente a la infiltración de células inflamatorias y agentes infecciosos (Guillamón-Vivancos *et al.*, 2015). Además, los astrocitos reactivos forman una barrera física, que limita la entrada de células inmunes periféricas y, por lo tanto, restringe el tamaño de la lesión (Linnerbauer & Rothhammer, 2020). Además, las células microgliales regulan el destino de los neuroblastos en nichos neurogénicos adultos (Mosser *et al.*, 2017), lo que confirma que las células responsables de la inflamación en el encéfalo no siempre son perjudiciales y pueden tener efectos protectores.

**CUADRO I.** Moléculas que inducen un estado proinflamatorio (fenotipo M1) o antiinflamatorio (fenotipo M2) en células gliales y macrófagos

NEUROINFLAMACIÓN	
Estado proinflamatorio (M1)	Estado antiinflamatorio (M2)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aminoácidos excitatorios</li> <li>• Especies reactivas de oxígeno (ROS)</li> <li>• Factor de Necrosis Tumoral-<math>\alpha</math> (TNF-<math>\alpha</math>)               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interferón gamma (INF-<math>\gamma</math>)                   <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interleucina-8 (IL-8)</li> </ul> </li> <li>• Interleucina-1 beta (IL-1<math>\beta</math>)                   <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interleucina-6 (IL-6)</li> <li>• Interleucina-12 (IL-12)</li> <li>• Interleucina-23 (IL-23)</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• Lipopolisacárido periférico (LPS)               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Óxido nítrico (NO)</li> </ul> </li> <li>• Óxido nítrico sintasa inducible (iNOS)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Endocannabinoides</li> <li>• Factor de Crecimiento Nervioso (NGF)</li> <li>• Factor Neutrónico Derivado de Células Gliales (GDNF)               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Factor Neutrónico Derivado del Cerebro (BDNF)                   <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interleucina-4 (IL-4)</li> <li>• Interleucina-10 (IL-10)</li> <li>• Interleucina-13 (IL-13)                       <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neurotrofinas</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>

**Fuente:** Martínez-Tapia *et al.*, 2018; Sochocka *et al.*, 2017; Russo *et al.*, 2011; DiSabato *et al.*, 2016; Viola *et al.*, 2019; Mammana *et al.*, 2018; Cao *et al.*, 2020.

### 5. Procesos inflamatorios en el encéfalo adulto: de la lesión a la enfermedad neurodegenerativa

La inflamación se asocia con el envejecimiento normal y con enfermedades neurodegenerativas. El envejecimiento desplaza progresivamente al encéfalo hacia un estado neuroinflamatorio leve y altera la actividad microglial, que adopta un fenotipo neurodestructivo proinflamatorio. Una microglía envejecida expresa niveles más altos de citocinas proinflamatorias neurotóxicas, como interleucina 1- $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interleucina (IL-16) y TNF- $\alpha$ , que han demostrado afectar la neurogénesis (Al-Onaizi *et al.*, 2020; Russo *et al.*, 2011).

Las enfermedades neurodegenerativas crónicas se definen como enfermedades hereditarias, esporádicas y de plegamiento incorrecto de proteínas, que generalmente se caracterizan también por el deterioro de las funciones cognitivas; en particular, el aprendizaje y la memoria (Sochocka *et al.*, 2017). Tienen diferentes impactos en el mantenimiento, la proliferación, la supervivencia y la integración funcional de las CTN. En estos trastornos neurodegenerativos se ha reportado una alteración o desregulación en la neurogénesis, lo que puede traer como consecuencia una capacidad de regeneración disminuida (Sung *et al.*, 2020).

Las células de la microglía se activan en varias enfermedades, como la EM, la demencia en el SIDA, la EP y la EA (Snell, 2007). La EA es la causa más común de demencia, en la cual las principales características neuropatológicas son la acumulación del péptido  $\beta$ A, la pérdida sináptica y la neurodegeneración. Como ya se mencionó, los macrófagos y la microglía pueden cambiar su perfil funcional; en la EA, la microglía M1 promueve la eliminación de  $\beta$ A, a través de la liberación de factores citotóxicos, y la de tipo M2 promueve la fagocitosis de esos péptidos evitando su acumulación (Mammana *et al.*, 2018). Se cree que la activación microglial y astrocítica, y, por ende, la liberación de mediadores proinflamatorios, favorecen la enfermedad, ya que tanto astrocitos como microglía activados se encuentran en abundancia cerca de las neuronas y las placas de deposición de  $\beta$ A (Rubio & Morillas, 2014). Hallazgos en el encéfalo *post mortem* de pacientes con EA apoyan el papel de la inflamación en la patogenia de los trastornos neurodegenerativos, mientras que estudios epidemiológicos indican que el uso a largo plazo de fármacos antiinflamatorios no esteroideos tiene un efecto protector y reduce significativamente el riesgo de desarrollar la EA (Russo *et al.*, 2011).

La EM se caracteriza por la aparición de focos de desmielinización en la sustancia blanca del SNC; por lo general comienzan en el nervio óptico, la médula espinal o el cerebelo. Las vainas de mielina se degeneran y las células microgliales eliminan la mielina dificultando la conducción de los impulsos nerviosos en los axones. Asimismo, los astrocitos proliferan formando una cicatriz glial (Snell, 2007). En dicha enfermedad, la activación de la microglía precede a una infiltración masiva de células inmunes y al proceso de desmielinización (por M1); posteriormente ocurre una remielinización (por M2), pero al estar activada la microglía se aumenta la producción de diversos factores proinflamatorios y, como consecuencia, se exacerban los síntomas de la enfermedad (Mammana *et al.*, 2018). Como ya se ha mencionado, la microglía y los macrófagos activados liberan moléculas proinflamatorias que influyen en la progresión de la enfermedad, como la quimiocina CCL-2 y el TNF- $\alpha$ , que afectan la integridad de la barrera hematoencefálica e inducen apoptosis en las neuronas, respectivamente (Cuevas-García, 2017).

La EP afecta los ganglios basales (núcleos grises de la base del encéfalo) y causa degeneración

de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra pars compacta (SNpc), dando lugar a síntomas motores, como temblor durante el reposo, rigidez muscular, hipocinesia y bradicinesia. En pacientes con EP, se ha observado un incremento significativo de los marcadores de neuroinflamación en las regiones del puente, los ganglios basales, el estriado y las cortezas frontal y temporal; estudios *post mortem* en cerebros de pacientes con EP, han revelado cambios morfológicos en la microglía y sobreexpresión de las proteínas proinflamatorias, como HLA-DR, ciclooxigenasa (COX) y sintasa de óxido nítrico inducible (iNOS). En esta enfermedad se ha descrito la presencia de microglía activada en la SNpc, la cual puede inducir efectos neurotóxicos significativos por exceso de producción de factores citotóxicos, como IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6 y óxido nítrico (ON) (Pavón & Lorigados, 2019). Sin embargo, no está claro si la inflamación es la causante de la neurodegeneración o es una respuesta al daño celular.

Los efectos de la inflamación cerebral sobre la neurogénesis en diversos trastornos del SNC han sido objeto de intensa investigación en los últimos años. Se ha sugerido que la microglía activada en entornos inflamatorios puede inhibir la neurogénesis (Butovsky *et al.*, 2006; revisado en: Russo *et al.*, 2011). La inflamación inducida por LPS bacteriano (Batista *et al.*, 2019) o por una lesión cerebral tiene su origen en la activación de la microglía, que contribuye a la disfunción de las CTN y, como consecuencia, altera significativamente el proceso neurogénico (Ekdahl *et al.*, 2003; Monje, Toda, & Palmer, 2003). No obstante, durante el proceso inflamatorio se produce la síntesis de glucocorticoides, lo que atenúa la señalización proinflamatoria siendo reemplazada por un perfil inmunorregulador de citocinas (Carpentier & Palmer, 2009). Las citocinas, como TGF- $\beta$ , IL-4, IL-10, Factor Neurotrófico derivado del Cerebro (BDNF) y Factor Neurotrófico Ciliar (CNTF) tienen propiedades antiinflamatorias, protectoras de tejidos, y actúan sobre numerosas células para controlar su estado inflamatorio (Carpentier & Palmer, 2009; Linnerbauer & Rothhammer, 2020).

## 6. Comparación funcional del potencial de regeneración entre especies pertenecientes a distintas Clases animales

La neurogénesis funcional adulta se conserva tanto en invertebrados (crustáceos, insectos) como

vertebrados (peces, anfibios, reptiles, aves y mamíferos). Sin embargo, el número de nichos neurogénicos, la tasa de proliferación de las CTN y las CPN, la migración y la diferenciación de las neuronas nuevas difieren según la especie, el tamaño del encéfalo y la esperanza de vida (Ghaddar *et al.*, 2021). Según Kempermann *et al.* (2004), la eficiencia del proceso neurogénico en animales adultos disminuyó al aumentar la complejidad del encéfalo; por ejemplo, los lagartos pueden regenerar partes enteras del encéfalo, mientras que la neurogénesis en los mamíferos adultos se limita a unas pocas regiones. La presencia de áreas neurogénicas en el encéfalo adulto de anuros, reptiles y aves no parece directamente proporcional al grado de capacidad de regeneración que exhibe cada especie. Los peces teleósteos cuentan con altas capacidades regenerativas en estructuras como el cerebelo, la médula espinal y la retina, donde la neurogénesis se asocia con la regeneración y se produce una recuperación funcional significativa. Pero en el caso de los anfibios, la neurogénesis parece ocurrir tanto en urodelos como en anuros en ciertas áreas del encéfalo, mientras que la regeneración en estos organismos no ocurre espontáneamente en los anuros adultos ni en el encéfalo ni en la médula espinal (Ferretti, 2011).

El ambiente es un factor que influye sobre los niveles de neurogénesis. Se ha reportado que ratas expuestas a ambientes enriquecidos generan un mayor número de neuronas y desarrollan un mejor aprendizaje en tareas de memoria espacial; por ejemplo, en la prueba de laberinto acuático

(Nilsson *et al.*, 1999). Un estudio realizado en carboneros cabecinegros adultos *Parus atricapillus* mostró que se integraron neuronas nuevas al complejo hipocampal de las aves cautivas, pero a niveles muy por debajo de ejemplares en estado silvestre, lo que apoya la postura de que hay mayor neurogénesis ante mayores retos medioambientales (Barnea & Nottebohm, 1994). De la misma manera, se encontraron niveles altos de neurogénesis en el GD de ratones leonados (*Apodemus flavicollis*) adultos que recorren grandes territorios; en ardillas con territorios pequeños y un solo lugar de almacenamiento de alimentos, se observó una tasa de proliferación más baja en comparación con aquellas que contaban con múltiples lugares de almacenamiento y territorios más grandes. Sin embargo, también se ha documentado que las tasas de proliferación no se ven condicionadas por el entorno en el que se desarrollan las distintas especies, ya que en estudios realizados en murciélagos se ha observado que carecen de neurogénesis en el GD; no obstante, muestran una memoria espacial precisa para sus fuentes de alimento, tanto en la naturaleza como en el laboratorio (Amrein & Lipp, 2008). Asimismo, la capacidad neurogénica y regenerativa que tiene un animal adulto después de una lesión también es distinta, de acuerdo con la Clase a la que pertenece (Kaslin *et al.*, 2008). La breve descripción de las evidencias en peces, anfibios, reptiles, aves y mamíferos que se hace a continuación, se resume en el Cuadro II y se ilustra en la Figura 1.

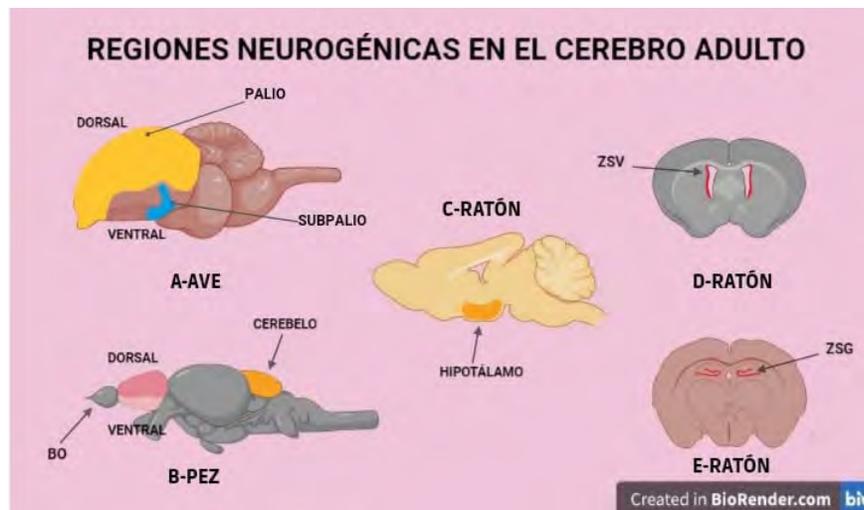
**CUADRO II.** Regiones neurogénicas presentes en diferentes Clases de animales vertebrados

Estructura/ * Nivel de regeneración	Clase animal				
	Peces teleósteos ***	Anfibios ***	Reptiles **	Aves **	Mamíferos *
BO	+	-	+	-	+
Telencéfalo ventral/subpalio/ZSV	+	+	+	+	+
Telencéfalo dorsal/palio medial/ hipocampo	+	+	+	+	+
Tálamo/epitálamo	+	+	-	-	-
Hipotálamo	+	+	-	+/-	+
Complejo vagal	+	-	-	-	+
Amígdala	-	-	-	-	+
Cuerpo estriado/sustancia nigra	-	-	+	-	+/-
Cerebelo	+	+	+	-	-
Médula espinal	+	+	-	-	+/-
Región preóptica	+	+	-	-	-
Pretectum	+	-	-	-	-
Tectum	+	+	-	-	-

Nota: + = Regiones con neurogénesis adulta documentada; +/- = Regiones donde la neurogénesis adulta se ha informado ocasionalmente; - = Regiones que carecen de información; \*\*\* = Regeneración alta; \*\* = Regeneración media; \* = Regeneración baja.

Fuente: Kaslin *et al.*, 2008.

**Figura 1.** Regiones neurogénicas/proliferativas presentes en diferentes Clases animales: A) Telencéfalo ventral y dorsal del encéfalo de un ave; B) Telencéfalo ventral y dorsal, bulbo olfatorio (BO) y cerebelo del encéfalo del pez cebra; C) Hipotálamo del encéfalo del ratón; D) Zona subventricular (ZSV) del encéfalo del ratón; y E) Zona subgranular (ZSG) del giro dentado del encéfalo del ratón.



Fuente: Kaslin *et al.*, 2008; Sánchez-Valpuesta *et al.*, 2019; Diotel *et al.*, 2020; Maden *et al.*, 2013; Lee *et al.*, 2012; Navarro-Quiroz *et al.*, 2018.

## 6.1 Peces

El SNC de peces cuenta con una alta capacidad neurogénica, evidenciada por la presencia de varios nichos neurogénicos a lo largo de la extensión rostrocaudal. Estos se localizan principalmente en las capas ventriculares del telencéfalo, diencéfalo (tálamo e hipotálamo) y rombencéfalo (Diotel *et al.*, 2020). Ante lesiones han mostrado un enorme potencial de regeneración neuronal (Pardo, 2017). Se ha demostrado también que, tanto en caso de inflamación inducida como de traumatismo craneoencefálico, se aumenta la proliferación de CTN y, como consecuencia, el número de neuronas nuevas (Pushchina, Zharikova, & Varaksin, 2021).

El telencéfalo del pez cebra (*Danio rerio*) es una de las partes del encéfalo más estudiadas, que muestra una alta actividad neurogénica constitutiva y regenerativa ante una lesión (Diotel *et al.*, 2020). Los resultados obtenidos por Kyritsis *et al.* (2012) en un estudio realizado en el encéfalo adulto del pez cebra, sugieren que la inflamación aguda ocasionada por un daño induce un programa molecular, entre cuyos efectores se encuentra el factor de transcripción *gata3*, que puede promover la regeneración del SNC, porque proporciona las señales necesarias para el inicio de la proliferación y la neurogénesis regenerativa. Además, otros autores han reportado que la ablación de la microglía durante la lesión cerebral del pez cebra inhibe la neurogénesis y la regeneración inducidas por lesiones; la inhibición de la activación de la microglía disminuye la expresión de TNF- $\alpha$  y fosfo-stat3/ $\beta$ -catenina, lo que da como resultado una menor proliferación de CTN/CPN y, por lo tanto, un menor número de neuronas nuevas (Kanagaraj *et al.*, 2020). El pez cebra adulto tiene una capacidad robusta de regeneración axonal y puede volver a desarrollar con éxito axones de proyección de largo alcance en distancias mayores a las establecidas por primera vez durante el desarrollo. Después de un daño mecánico o una lesión de sección completa del nervio óptico, las células ganglionares de la retina (RGC) sobreviven y sus axones vuelven a crecer para reinervar el encéfalo adulto (Becker & Becker, 2014). También, se ha reportado que después de una lesión en la médula espinal, en la cual los peces se paralizan de la porción caudal al sitio de la lesión, los axones cortados pueden volver a crecer y recuperar la funcionalidad, y, por ende, recuperan su comportamiento normal de nado en cuatro a seis semanas (Ghosh & Hui, 2018).

Por otro lado, se ha observado que una herida cerebelosa incisional en el pez cuchillo (*Apteronotus*) estimula la proliferación en el sitio de la lesión, en donde posteriormente ocurre la migración de células nuevas a lo largo de las fibras de la glía radial hacia la herida (Maden, Manwell, & Ormerod, 2013).

## 6.2 Anfibios y reptiles

La regeneración después de una lesión en el encéfalo y la médula espinal es común en anfibios; específicamente el telencéfalo anfibio exhibe una mayor capacidad proliferativa y regenerativa en comparación con el telencéfalo de reptiles (Maden *et al.*, 2013). Los anfibios urodelos (tritones y salamandras) conservan su capacidad regenerativa en la vida adulta, mientras que los anfibios anuros (ranas) tienen una alta capacidad regenerativa como larvas, pero la pierden cuando son adultos (Endo *et al.*, 2007). Un ejemplo de ello se ha reportado en renacuajos jóvenes de *Xenopus*, los cuales regeneran una estructura casi normal un mes después de la ablación de la mitad del telencéfalo; sin embargo, en los adultos maduros de *Xenopus laevis* no se produce regeneración y persisten los defectos estructurales (Yoshino & Tochiani, 2005).

Estudios realizados en tritón (*Notophthalmus viridescens*) han descrito la regeneración y la recuperación funcional después de una lesión en la médula espinal, proceso en el que los dos extremos de la médula espinal se sellan y, con el tiempo, los axones vuelven a crecer a través del sitio de la lesión. También, se ha demostrado que los fibroblastos meníngeos y las células gliales migran al sitio de la lesión, junto con las células endoteliales, y crean un sustrato sobre el que los axones pueden volver a crecer; es decir, que funcionan como una unidad coordinada para llenar el espacio de la lesión (Díaz & Echeverri, 2013). Se ha descrito que segmentos telencefálicos del ajolote (*Ambystoma mexicanum*) pueden regenerarse, siempre y cuando los nervios olfatorios estén intactos, por lo que se ha propuesto que la estimulación olfativa es necesaria para la regeneración (Maden *et al.*, 2013). Otros estudios se han centrado en la lesión ante la amputación de la cola y demostraron que tanto en *Pleurodeles* como en *Ambystoma*, las células ependimarias radiales dan lugar a células gliales nuevas en la médula espinal en regeneración, las cuales pueden diferenciarse para producir neuronas nuevas, sugiriendo que

estas tienen propiedades similares a las CTN (Díaz & Echeverri, 2013).

En los reptiles, las heridas incisionales pueden estimular la proliferación de CTN e inducir la reparación de la herida, aunque lenta e incompleta. En el lagarto (*Lacerta viridis*), tras la eliminación del segmento telencefálico dorsal, se observa cierta regeneración tisular, pero con una capa de células limitada (Maden *et al.*, 2013). Otro estudio realizado en lagartos (*Gallotia galloti*) demostró que hay células BrdU positivas en las paredes de todo el telencéfalo y que la proliferación de las CPN localizadas en la ZV sigue una fluctuación estacional; es decir, presenta un pico en la tasa proliferativa en primavera y una ligera disminución en verano, posteriormente disminuye en otoño (casi hasta cero) y, finalmente, tiene un repunte en el invierno. También, se compararon animales cautivos con los de tipo salvaje y se observó que la cautividad afecta negativamente a la proliferación celular del telencéfalo en casi todas las estaciones. Por lo que es posible que la proliferación sea estimulada por el aumento del fotoperiodo y la temperatura, y por el mantenimiento de la actividad y las interacciones sociales (Delgado-González, 2008).

### 6.3 Aves

En las aves se han reportado tres tipos de neuronas que residen en el HVC del pinzón cebrado adulto: las interneuronas, las neuronas HVC-arcopallium (RA) y las neuronas de proyección larga HVC-área X (que conecta el HVC con los ganglios basales) (Kaslin *et al.*, 2008; Sánchez-Valpuesta *et al.*, 2019). Después de una lesión, se observa un aumento de la neurogénesis compensatoria en las neuronas e interneuronas del HVC-RA. En un estudio realizado en pinzones cebrados (*Taeniopygia guttata*), se reportó que la muerte dirigida de las neuronas HVC-RA regula positivamente el reclutamiento de neuronas nuevas de este tipo. Como consecuencia ante la lesión selectiva de las neuronas HVC-RA, se induce el deterioro del canto; tiempo después, al observarse un aumento de la neurogénesis compensadora en las neuronas e interneuronas de HVC-RA, se forman nuevas proyecciones de neuronas HVC-RA y las aves finalmente pueden recuperar el canto en grados variables. La capacidad de producir el canto coincide con el momento en que las proyecciones neuronales HVC-RA alcanzan el área del RA. Esto sugiere que el reemplazo neuronal puede restaurar la función y el comportamiento aprendido en las

aves (Scharff *et al.*, 2000). Posteriormente a la lesión, se pierden neuronas acústicas que privan a un ave de su capacidad para responder al sonido del nido de su pareja, lo que puede resultar en alteraciones en la producción de la hormona luteinizante (LH) para la oviposición y la consiguiente puesta de huevos (Cheng, 2017).

La neurogénesis inducida a causa de lesiones en el núcleo ventromedial del hipotálamo (VMH), se correlaciona significativamente con la recuperación del comportamiento de cortejo en palomas anilladas macho adultas (Chen & Cheng, 2007). La lesión bilateral en el VMH anula el comportamiento de cortejo, específicamente el comportamiento del canto del nido, tanto en el macho como en la hembra. Dicho estudio mostró que el macho alojado con una nueva hembra cada tres días, se recuperaba significativamente más rápido en comparación con aquellos machos que estuvieron alojados con la misma hembra, lo cuales se recuperaron después de cuatro y ocho semanas, respectivamente, ya que al intentar cortejar a una nueva hembra con el canto del nido, el macho se involucra en eventos sinápticos neuronales dependientes de la actividad, completando así con éxito el reclutamiento de neuronas nuevas funcionales (Cheng, 2017).

### 6.4 Mamíferos

En mamíferos, la inflamación cerebral provoca tanto la inhibición de la neurogénesis fisiológica como la neurogénesis en respuesta a un daño cerebral (Ekdahl *et al.*, 2003).

En roedores con una lesión cerebrovascular, las neuronas nuevas se producen en la ZSV y migran dentro del cuerpo estriado y la corteza (durante la migración, se diferencian y expresan marcadores neuronales); estas neuronas inmaduras no llegan al BO, como ocurre durante la neurogénesis constitutiva, sino que se dirigen hacia las áreas dañadas. A pesar de que los mamíferos exhiben una capacidad de neurogénesis reducida, diversos estudios han revelado que no siempre la activación microglial es perjudicial. En estos organismos la microglía muestra diversidad en su fenotipo y reactividad, que les permite adquirir diferentes funciones (Ghaddar *et al.*, 2021). Se ha reportado que la exposición aguda a IL-6 de microglía cocultivada con CTN del hipocampo de rata adulta durante siete días indujo significativamente la diferenciación de CTN; sin embargo, la exposición prolongada *in vivo* del encéfalo a IL-6 interfirió con la neurogénesis adulta (Sung

*et al.*, 2020). Por el contrario, Willis *et al.* (2020) reportaron que la microglía activada presente en regiones del encéfalo afectadas por una lesión no siempre tiene un efecto negativo; observaron que la repoblación de la microglía posterior a una lesión estimula una neurogénesis funcional. Este fenotipo neuroprotector y prorrregenerativo asociado a la repoblación de la microglía está relacionado con la señalización trans de IL-6; es decir, con la unión de la IL-6 a un receptor soluble (IL-6R) y su posterior traslocación a la membrana celular para unirse a GP130, un receptor ubicuo necesario para la señalización de las citocinas de la familia IL-6. Se ha sugerido que este mecanismo protege directamente a las neuronas del daño excitotóxico, ya que restringe la liberación de calcio en respuesta a glutamato e induce la expresión de factores neurotróficos y antioxidantes.

Se ha reportado que las CTN responden a un estado inflamatorio sistémico. En un estudio realizado por Belenguer *et al.* (2021), las CTN de ratón fueron clasificadas en tres tipos: quiescentes (qNSC), activas (aNSC) y en un estado intermedio o “primed” (pNSC). Los autores demostraron que la inflamación provocada por la administración sistémica de LPS promueve una activación transitoria de las pNSC mediada por TNF- $\alpha$ , en donde sus receptores (TNFR1 o Tnfrsf1a y TNFR2 o Tnfrsf1b) tienen un rol diferente; TNFR1 conduce a la quiescencia de las CTN, mientras que TNFR2 las activa. Esto indica que los niveles cerebrales de TNFR- $\alpha$  en respuesta a la inflamación sistémica, a través de ambos receptores, activan transitoriamente las CTN y promueven su regreso a la quiescencia en ausencia de demandas tisulares.

Por otra parte, Yang *et al.* (2019) exploraron el potencial de los exosomas como herramienta para administrar microRNA al encéfalo. Los miRNA son ARN pequeños involucrados en diversos procesos celulares, tales como la proliferación y diferenciación celular, la apoptosis, y el desarrollo embrionario y tisular (Pabón-Martínez, 2011; Giner *et al.*, 2016). El miR-124 se expresa con mayor abundancia en el SNC y puede regular la función de la microglía en condiciones fisiológicas y patológicas. Los exosomas son nanovesículas de membrana liberadas por las células en todos los sistemas vivos, que median la comunicación intercelular mediante la transferencia de proteínas, lípidos y microRNA (miRNA), que, a su vez, modulan la transcripción de genes y, en este caso, la polarización de la microglía. En una

situación de lesión en el hipocampo, la regulación a la baja del miR-124 aumentó la neuroinflamación al polarizar la microglía al fenotipo M1, mientras que la regulación al alza redujo la neuroinflamación al polarizar la microglía hacia el fenotipo M2 (produciendo citocinas antiinflamatorias IL-4, IL-10, TGF- $\beta$ ), además de mejorar la neurogénesis y la recuperación funcional (Yang *et al.*, 2019).

Diversos estudios mencionan que se puede dirigir a la microglía a adoptar un fenotipo neuroprotector con diferentes compuestos, como los cannabinoides, el BDNF, el Factor de Crecimiento Transformante (TGF- $\beta$ 1) y el CNTF (Mestre *et al.*, 2006; Martínez-Flores & Monje-Espejo, 2019; Cao *et al.*, 2020). El sistema cannabinoide participa en la regulación de la función microglial, ya que bloquea la liberación de agentes citotóxicos y citocinas proinflamatorias, favorece la migración y regula la proliferación celular. Los agonistas cannabinoides exógenos (procedentes de la planta o sintéticos) y endógenos activan diferentes subtipos de receptores cannabinoides (CB): CB1 y CB2. El receptor CB1 se expresa abundantemente en el encéfalo, principalmente en neuronas, oligodendrocitos y CPN (por lo que se relaciona con un papel en la neurogénesis), mientras que el receptor CB2, se expresa principalmente en células del sistema inmune (Mestre *et al.*, 2006). El BDNF se encuentra presente, tanto en la ZSV como en la ZSG, y actúa como vínculo entre la regulación de la neurogénesis y los estados de ánimo. Se ha identificado una disminución de neurogénesis en la ZSG en modelos animales con trastornos depresivos y tras la utilización de antidepresivos, se ha reportado un aumento en la misma (Martínez-Flores & Monje-Espejo, 2019). El TGF- $\beta$ 1 es una citocina pleiotrópica, que ejerce un papel central en la inmunosupresión y la reparación después de una lesión (Li Mo *et al.*, 2006; revisado en: Cao *et al.*, 2020). En el modelo de EA en ratas, el tratamiento previo con el TGF- $\beta$ 1 aminó notablemente la concentración de  $\beta$ A y da protección a las neuronas ante este péptido; además, mejora el déficit cognitivo y la apoptosis, eleva la expresión de la proteína fosfatasa (PP) 2A, atenúa la activación glial y alivia el desequilibrio de las respuestas proinflamatorias/antiinflamatorias de los linfocitos T (Shen *et al.*, 2014; revisado en: Cao *et al.*, 2020).

Los mamíferos adultos presentan muy poca capacidad para regenerar axones lesionados (Grossman, Rosenberg, & Wrathall, 2001; revisado en: Ghosh & Hui, 2018). La muerte celular y la defi-

ciencia regenerativa posterior a la axotomía pueden alterarse manipulando las condiciones extracelulares. Las inyecciones intravítreas de BDNF, neurotrofina-NT-4/5, CNTF, Factor Neutrónico Derivado de Células Gliales (GDNF) y otros factores de crecimiento polipeptídicos mejoran la supervivencia de las RGC después de una lesión mecánica del nervio óptico, aunque este efecto es transitorio, ya que tiempo después disminuye la supervivencia (Carmignoto *et al.*, 1989; Mey & Thanos, 1993; Cohen *et al.*, 1994; Mansour-Robaey *et al.*, 1994; Rabacchi *et al.*, 1994; Di Polo *et al.*, 1998; Koeberle & Ball, 1998; revisado en: Leon *et al.*, 2000).

## PERSPECTIVAS

La neurogénesis en sujetos adultos es el proceso mediante el cual se generan e incorporan neuronas nuevas a circuitos neurales preexistentes. La tasa de neurogénesis y la abundancia de regiones neurogénicas presentan una gran variabilidad entre diferentes Clases animales. Aquellas que se comparten entre todas las Clases son el telencéfalo ventral/subpalio/ZSV y el telencéfalo dorsal/palio medial/hipocampo, y la Clase con un mayor número de regiones neurogénicas y, por lo tanto, con el mayor potencial de regeneración del SNC posterior a una lesión son los peces teleosteos (Cuadro II). El estudio de la neurogénesis en estos modelos animales ha generado información fundamental para entender los mecanismos intrínsecos y extrínsecos que regulan el proceso neurogénico, así como las características de los tipos celulares involucrados. En el encéfalo de mamíferos adultos, se han reconocido tres nichos neurogénicos: la zona subventricular de los ventrículos laterales, la zona subgranular del hipocampo y, más recientemente, el parénquima de hipotálamo que rodea el tercer ventrículo. En el caso del encéfalo humano adulto, el giro dentado del hipocampo es la única zona que, con algunas controversias, sigue siendo considerada como neurogénica. Nuevas observaciones del grupo de la doctora María Llorens del Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (Moreno-Jiménez *et al.*, 2021) han abierto líneas de investigación enfocadas a la identificación de otras regiones con este potencial y su papel en la incidencia de enfermedades neurodegenerativas.

El proceso neurogénico depende de la presencia de CTN u otras células (por ejemplo, astrocitos)

que generen neuronas nuevas, ya que estas carecen de actividad proliferativa. El efecto que tiene un proceso inflamatorio sobre las neuronas en principio se ha catalogado como dañino; sin embargo, se ha demostrado que al modular la actividad de las células involucradas en este proceso, como la microglía, los astrocitos y los macrófagos periféricos, estas pueden adoptar también un papel neuroprotector. Por lo tanto, la inflamación tiene un efecto dual sobre la regeneración del SN. Los conocimientos que se tienen en la actualidad acerca de la presencia de neurogénesis en el adulto y el papel de la neuroinflamación como detonante de enfermedades neurodegenerativas son de gran importancia para las investigaciones futuras que tengan como objetivo principal el desarrollo de estrategias y tratamientos para la prevención, control o cura de diversos trastornos del SNC. Los resultados obtenidos favorecerán, en última instancia, el progreso científico y tecnológico para tratar y prevenir enfermedades neurodegenerativas, teniendo, finalmente, un fuerte impacto en la salud pública.

## BIBLIOGRAFÍA

- Acevedo-Triana, C. (2014). Efectos de la estimulación de la neurogénesis hipocampal sobre el desempeño en una tarea de memoria de trabajo en ratas Wistar (Tesis de pregrado). Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D. C.
- Adams, K. L. & Gallo, V. (2018). The Diversity and Disparity of the Glial Scar. *Nat. Neurosci.*, 21(1), 9-15.
- Albright, J. E., Stojkowska, I., Rahman, A. A., Brown, C. J., & Morrison, B. E. (2016). Nestin-positive/sox2-negative Cells Mediate Adult Neurogenesis of Nigral Dopaminergic Neurons in Mice. *Neurosci. Lett.*, 615, 50-54.
- Al-Onaizi, M., Al-Khalifah, A., Qasem, D., & ElAli, A. (2020). Role of Microglia in Modulating Adult Neurogenesis in Health and Neurodegeneration. *Int. J. Mol. Sci.*, 21, 6875-6875.
- Amrein, I., & Lipp, H. P. (2008). Adult Hippocampal Neurogenesis of Mammals: Evolution and Life History. *Biol. Lett.*, 5, 141-144.
- Arzate, D. M. & Covarrubias, L. (2020). Adult Neurogenesis in the Context of Brain Repair and

- Functional Relevance. *Stem Cells Develop.*, 29(9), 544-554.
- Barnea, A. & Nottebohm, F. (1994). Seasonal Recruitment of Hippocampal Neurons in Adult Free-ranging Black-capped Chickadees. *Proc. Natl. Acad. Sci. EE. UU.*, 91(23), 11217-11221.
- Batista, C., Gomes, G. F., Candelario-Jalil, E., Fiebig, B. L., & De Oliveira, A. (2019). Lipopolysaccharide-induced Neuroinflammation as a Bridge to Understand Neurodegeneration. *Int. J. Mol. Sci.*, 20(9), 2293.
- Becker, T. & Becker, C. G. (2014). Axonal Regeneration in Zebrafish. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 27, 186-191.
- Belenguer, G., Duart-Abadia, P., Jordán-Pla, A., Ferrón, S., Morante-Redolat, J. M., & Fariñas, I. (2021). Adult Neural Stem Cells are Alerted by Systemic Inflammation through *tnf- $\alpha$*  Receptor Signaling. *Cell Stem Cell*, 28, 1-15.
- Cao, B. B., Zhang, X. X., Du, C. Y., Liu, Z., Qiu, Y. H., & Peng, Y. P. (2020). *tgf- $\beta$ 1* Provides Neuroprotection Via Inhibition of Microglial Activation in 3-acetylpyridine-induced Cerebellar Ataxia Model Rats. *Front. Neurosci.*, 14, 187.
- Carpentier, P. A. & Palmer, T. D. (2009). Immune Influence on Adult Neural Stem Cell Regulation and Function. *Neuron*, 64(1), 79-92.
- Cervantes-Villagrana, R. D., Cervantes-Villagrana, A. R., & Presno-Bernal, J. M. (2014). Mecanismos de señalización involucrados en la resolución de la inflamación. *Gac. Méd. Méx.*, 150, 440-449.
- Chen, G. & Cheng, M. F. (2007). Inhibition of Lesion-induced Neurogenesis Impaired Behavioral Recovery in Adult Ring Doves. *Behav. Brain. Res.*, 177(2), 358-363.
- Cheng, M. F. (2017). Adult Neurogenesis in Injury-induced Self-repair: Use it or Lose it. *Brain Plast.*, 2(2), 115-126.
- Colucci-D'Amato, L., Bonavita, V., & Di Porzio, U. (2006). The End of the Central Dogma of Neurobiology: Stem Cells and Neurogenesis in Adult CNS. *Neurol. Sci.*, 27(4), 266-270.
- Cuevas-García, C. (2017). Esclerosis múltiple: aspectos inmunológicos actuales. *Rev. Alerg. Méx.*, 64(1), 76-86.
- Defterali, Ç., Moreno-Estellés, M., Crespo, C., Díaz-Guerra, E., Díaz-Moreno, M., Vergaño-Vera, E., Nieto-Estévez, V., Hurtado-Chong, A., Consiglio, A., Mira, H., & Vicario, C. (2021). Neural Stem Cells in the Adult Olfactory Bulb Core Generate Mature Neurons *in vivo*. *Stem Cells*, 39(9), 1253-1269.
- Delgado-González, F. J. (2008). Influencia de factores intrínsecos y extrínsecos en la neurogénesis adulta del lagarto *Gallotia galloti* (Tesis doctoral). Universidad de La Laguna, España.
- Díaz Quiroz, J. F. & Echeverri, K. (2013). Spinal Cord Regeneration: Where Fish, Frogs and Salamanders Lead the Way, Can We Follow? *Biochem. J.*, 451(3), 353-364.
- Diotel, N., Lübke, L., Strähle, U., & Rastegar, S. (2020). Common and Distinct Features of Adult Neurogenesis and Regeneration in the Telencephalon of Zebrafish and Mammals. *Front. Neurosci.*, 14, 1-22.
- DiSabato, D. J., Quan, N., & Godbout, J. P. (2016). Neuroinflammation: The Devil is in the Details. *J. Neurochem.*, 139, 136-153.
- Docampo-Seara, A., Pereira-Guldrís, S., Sánchez-Farías, N., Mazán, S., Rodríguez, M. A., & Candal, E. (2020). Characterization of Neurogenic Niches in the Telencephalon of Juvenile and Adult Sharks. *Brain Struct. Funct.*, 225(2), 817-839.
- Ekdahl, C. T., Claassen, J. H., Bonde, S., Kokaia, Z., & Lindvall, O. (2003). Inflammation is Detrimental for Neurogenesis in Adult Brain. *Proc. Natl. Acad. Sci U.S.A.*, 100(23), 13632-13637.
- Endo, T., Yoshino, J., Kado, K., & Tochinai, S. (2007). Brain Regeneration in Anuran Amphibians. *Develop. Growth Differ.*, 49(2), 121-129.
- Eriksson, P. S., Perfilieva, E., Björk-Eriksson, T., Alborn, A. M., Nordborg, C., Peterson, D. A., & Gage, F. H. (1998). Neurogenesis in the Adult Human Hippocampus. *Nat. Med.*, 4(11), 1313-1317.
- Fernández, M. (2017). Papel de la microglía en la neuroinflamación generada mediante neuraminidasa (Tesis doctoral). Universidad de Málaga.
- Ferretti, P. (2011). Is There a Relationship between Adult Neurogenesis and Neuron Generation following Injury Across Evolution? *Eur. J. Neurosci.*, 34, 951-962.
- Fu, R., Shen, Q., Xu, P., Luo, J. J., & Tang, Y. (2014). Phagocytosis of Microglia in the Central Nervous System Diseases. *Mol. Neurobiol.*, 49(3), 1422-1434.
- Fumagalli, M., Lombardi, M., Gressens, P., & Verdiero, C. (2018). How to Reprogram Microglia to

- ward Beneficial Functions. *Glia*, 66(12), 2531-2549.
- Ghaddar, B., Lübke, L., Couret, D., Rastegar, S., & Diotel, N. (2021). Cellular Mechanisms participating in Brain Repair of Adult Zebrafish and Mammals after Injury. *Cells*, 10(2), 391.
- Ghosh, S. & Hui, S. P. (2018). Axonal Regeneration in Zebrafish Spinal Cord. *Regeneration* (Oxford, England), 5(1), 43-60.
- Giner, M., Montoya, M. J., Vázquez, M. A., Miranda, C., Miranda, M. J., & Pérez-Cano, R. (2016). ¿Qué son los microarn?: Posibles biomarcadores y dianas terapéuticas en la enfermedad osteoporótica. *Rev. Osteoporos. Metab. Miner.*, 8(1), 40-44.
- Gould, E. (2007). How Widespread is Adult Neurogenesis in Mammals? *Nat. Rev. Neurosci.*, 8(6), 481-488.
- Guijarro, C. & Égido, J. (2002). Atherosclerosis e inflamación: papel central del factor de transcripción nf- $\kappa$ b. *Clín. Invest. Arterioscl.*, 14(2), 77-84.
- Guillamón-Vivancos, T., Gómez-Pinedo, U., & Matías-Guiu, J. (2015). Astrocytes in Neurodegenerative Diseases (i): Function and Molecular Description. *Neurología* (Barcelona, Spain), 30(2), 119-129.
- Gutiérrez Robledo, L. M.; Rojas Mayorquín, A. E.; Gutiérrez Ávila, J. H.; Ortuño Sahagún, D.; Pallàs Lliberia, M.; Beas Zárate, C., & Camins, A. (2011). *Tópicos de actualización en neurobiología. Envejecimiento y neurodegeneración* (p. 399). Ediciones de la Noche.
- Informe Mundial sobre el Alzheimer. (2018). *La investigación de vanguardia sobre la demencia: Nuevas fronteras*. Alzheimer's Disease International (p. 46).
- Jurkowski, M. P., Bettio, L., K Woo, E., Patten, A., Yau, S. Y., & Gil-Mohapel, J. (2020). Beyond the Hippocampus and the svz: Adult Neurogenesis throughout the Brain. *Front. Cell. Neurosci.*, 14, 576444.
- Kanagaraj, P., Chen, J. Y., Skaggs, K., Qadeer, Y., Conner, M., Cutler, N., Richmond, J., Kommidi, V., Poles, A., Affrunti, D., Powell, C., Goldman, D., & Parent, J. (2020). Microglia Stimulate Zebrafish Brain Repair Via a Specific Inflammatory Cascade. *BioRxiv*, 79(3), 268-280.
- Kandel, E. R., Schwartz, J. H., & Jessell, T. M. (2000). *Principles of Neural Science* (p. 1414). McGraw-Hill Interamericana.
- Kaslin, J., Ganz, J., & Brand, M. (2008). Proliferation, Neurogenesis and Regeneration in the Non-mammalian Vertebrate Brain. *Philos. Trans. R. Soc. Lon. B. Biol. Sci.*, 363(1489), 101-122.
- Kempermann, G. (2006). *Adult Neurogenesis: Stem Cells and Neuronal Development in the Adult Brain*. Oxford University Press.
- Kempermann, G., Wiskott, L., & Gage, F. H. (2004). Functional Significance of Adult Neurogenesis. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 14, 186-191.
- Kyritsis, N., Kizil, C., Zocher, S., Kroehne, V., Kaslin, J., Freudenreich, D., Iltzsche, A., & Brand, M. (2012). Acute Inflammation Initiates the Regenerative Response in the Adult Zebrafish Brain. *Science*, 338(6112), 1353-1356.
- Lee, D. A., Bedont, J. L., Pak, T., Wang, H., Song, J., Miranda-Angulo, A., Takiar, V., Charubhumi, V., Balordi, F., Takebayashi, H., Aja, S., Ford, E., Fishell, G., & Blackshaw, S. (2012). Tanyocytes of the Hypothalamic Median Eminence Form a Diet-responsive Neurogenic Niche". *Nat. Neurosci.*, 15(5), 700-704.
- Leon, S., Yin, Y., Nguyen, J., Irwin, N., & Benowitz, L. I. (2000). Lens Injury Stimulates Axon Regeneration in the Mature Rat Optic Nerve. *J. Neurosci.*, 20(12), 4615-4626.
- Liddel, S. A., Guttenplan, K. A., Clarke, L. E., Bennett, F. C., Bohlen, C. J., Schirmer, L., Bennett, M. L., Münch, A. E., Chung, W. S., Peterson, T. C., Wilton, D. K., Frouin, A., Napier, B. A., Panicker, N., Kumar, M., Buckwalter, M. S., Rowitch, D. H., Dawson, V. L., Dawson, T. M., Stevens, B., & Barres, B. A. (2017). Neurotoxic Reactive Astrocytes Are Induced by Activated Microglia. *Nature*, 541(7638), 481-487.
- Linnerbauer, M. & Rothhammer, V. (2020). Protective Functions of Reactive Astrocytes following Central Nervous System Insult. *Front. Immunol.*, 11, 573256.
- López-Bojórquez, L. N. (2004). La regulación del factor de transcripción nf- $\kappa$ b: Un mediador molecular en el proceso inflamatorio. *Rev. Invest. Clín.*, 56(1), 83-92.
- Maden, M., Manwell, L. A., & Ormerod, B. K. (2013). Proliferation Zones in the Axolotl Brain and Regeneration of the Telencephalon. *Neural Develop.*, 8(1), 1-15.
- Mammana, S., Fagone, P., Cavalli, E., Basile, M. S., Petralia, M. C., Nicoletti, F., Bramanti, P., & Mazzon, E. (2018). The Role of Macro-

- phages in Neuroinflammatory and Neurodegenerative Pathways of Alzheimer's Disease, Amyotrophic Lateral Sclerosis, and Multiple Sclerosis: Pathogenetic Cellular Effectors and Potential Therapeutic Targets. *Int. J. Mol. Sci.*, 19, 831.
- Martínez-Flores, A. I. & Monje-Espejo, A. P. (2019). Sobre la controversia en la neurogénesis. *Rev. Cient. Cienc. Méd.*, 22(2), 62-63.
- Martínez-Tapia, R. J., Estrada-Rojo, F., Hernández-Chávez, A. A., Barajas-Martínez, A., Islas Escoto, S., Navarro, L., & Chavarría, A. (2018). Neuroinflamación: el ying-yang de la neuroinmunología. *Rev. Fac. Med. (México)*, 61(5), 44-53.
- Mestre, L., Correa, F., Docagne, F., Clemente, D., Ortega-Gutierrez, S., Arévalo-Martín, A., Molina-Holgado, E., Borrell, J., & Guaza, C. (2006). El sistema cannabinoide en situaciones de neuroinflamación: perspectivas terapéuticas en la esclerosis múltiple. *Rev. Neurol.*, 43(9), 541-548.
- Monje, M. L., Toda, H., & Palmer, T. D. (2003). Inflammatory Blockade Restores Adult Hippocampal Neurogenesis. *Science (New York, N. Y.)*, 302(5651), 1760-1765.
- Moreno-Jiménez, E. P., Terreros-Roncal, J., Flor-García, M., Rábano, A., & Llorens-Martín, M. (2021). Evidences for Adult Hippocampal Neurogenesis in Humans. *J. Neurosci.*, 41(12), 2541-2553.
- Mosser, C. A., Baptista, S., Arnoux, I., & Audinat, E. (2017). Microglia in cns Development: Shaping the Brain for the Future. *Prog. Neurobiol.*, 149(150), 1-20.
- Navarro-Quiroz, E., Navarro-Quiroz, R., España-Puccini, P., Ahmad, M., Díaz-Pérez, A., Villarreal, J. L., Vásquez, L., & Torres, A. (2018). Neurogénesis en cerebro adulto. *Sal. Unin.*, 34(1), 144-159.
- Nilsson, M., Perfilieva, E., Johansson, U., Orwar, O., & Eriksson, P. S. (1999). Enriched Environment Increases Neurogenesis in the Adult Rat Dentate Gyrus and Improves Spatial Memory. *J. Neurobiol.*, 39(4), 569-578.
- Owji, S. & Shoja, M. M. (2020). The History of Discovery of Adult Neurogenesis. *Clin. Anat.*, 33, 41-55.
- Pabón-Martínez, Y. V. (2011). Microarn: Una visión molecular. *Rev. Ind. Santander. Salud*, 43(3), 289-297.
- Pardo, C. N. (2017). Neurogénesis en el mesencéfalo del pez cebra adulto (*Danio rerio*) (Tesis de pregrado). Universidad de La Coruña.
- Paredes Guerrero, R. G. & Corona, R. (2011). Nuevas neuronas para el olfato y la reproducción. *Rev. Dig. Univ.*, 12(3), 3-10.
- Pavón Fuentes, N. & Lorigados Pedre, L. (2019). Neuroinflamación y enfermedad de Parkinson. *Panorama. Cuba Sal.*, 14(3), 44-49.
- Pushchina, E. V., Zharikova, E. I., & Varaksin, A. A. (2021). Mechanical Brain Injury Increases Cells' Production of Cystathionine  $\beta$ -synthase and Glutamine Synthetase, but Reduces pax2 Expression in the Telencephalon of Juvenile Chum Salmon, *Oncorhynchus keta*. *Int. J. Mol. Sci.*, 22(3), 1279.
- Ramírez-Rodríguez, G., Silva-Lucero, M. C., Gómez-Virgilio, L., Ocaña-Fernández, M. A., Ortiz-López, L., Torres-Pérez, M. O., & Meraz-Ríos, M. A. (2013). Las zonas neurogénicas en el adulto y su relación con las enfermedades neuropsiquiátricas. *Sal. Ment.*, 36(3), 201-210.
- Rubio Pérez, J. M. & Morillas Ruiz, J. M. (2014). Proceso inflamatorio en la enfermedad de Alzheimer. Papel de las citoquinas. En J. C. García Rodríguez (Ed.), *Neuroprotección en enfermedades neuro y heredo degenerativas* (pp.121-156). OmniaScience.
- Russo, I., Barlati, S., & Bosetti, F. (2011). Effects of Neuroinflammation on the Regenerative Capacity of Brain Stem Cells. *J. Neurochem.*, 116(6), 947-956.
- Sánchez-Valpuesta, M., Suzuki, Y., Shibata, Y., Toji, N., Ji, Y., Afrin, N., Asogwa, C. N., Kojima, I., Mizuguchi, D., Kojima, S., Okanoya, K., Okado, H., Kobayashi, K., & Wada, K. (2019). Corticobasal Ganglia Projecting Neurons Are Required for Juvenile Vocal Learning but not for Adult Vocal Plasticity in Songbirds. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 116(45), 22833-22843.
- Scharff, C., Kirn, J. R., Grossman, M., Macklis, J. D., & Nottebohm, F. (2000). Targeted Neuronal Death Affects Neuronal Replacement and Vocal Behavior in Adult Songbirds. *Neuron*, 25(2), 481-492.
- Snell, R. S. (2007). *Neuroanatomía clínica* (p. 573). Editorial Médica Panamericana.
- Sochocka, M., Diniz, B. S., & Leszek, J. (2017). Inflammatory Response in the CNS: Friend or Foe?" *Mol. Neurobiol.*, 54(10), 8071-8089.

- Sorrells, S. F., Paredes, M. F., Cebrián-Silla, A., Sandoval, K., Qi, D., Kelley, K. W., James, D., Mayer, S., Chang, J., Auguste, K. I., Chang, E. F., Gutiérrez, A. J., Kriegstein, A. R., Mathern, G. W., Oldham, M. C., Huang, E. J., García-Verdugo, J. M., Yang, Z., & Álvarez-Buylla, A. (2018). Human Hippocampal Neurogenesis Drops Sharply in Children to Undetectable Levels in Adults. *Nature*, 555(7696), 377-381.
- Sung, P. S., Lin, P. Y., Liu, C. H., Su, H. C., & Tsai, K. J. (2020). Neuroinflammation and Neurogenesis in Alzheimer's Disease and Potential Therapeutic Approaches. *Int. J. Mol. Sci.*, 21(3), 701.
- Uriarte Donati, M. (2020). Estudio de los mecanismos que median el ingreso de la ghrelina plasmática al cerebro (Tesis doctoral). Universidad Nacional de La Plata.
- Viola, A., Munari, F., Sánchez-Rodríguez, R., Scolaro, T., & Castegna, A. (2019). The Metabolic Signature of Macrophage Responses. *Front. Immunol.*, 10(1462).
- Wang, M., Yao, M., Liu, J., Takagi, N., Yang, B., Zhang, M., Xu, L., Ren, J., Fan, X., & Tian, F. (2020). Ligusticum chuanxiong Exerts Neuroprotection by Promoting Adult Neurogenesis and Inhibiting Inflammation in the Hippocampus of the Cerebral Ischemia Rats. *J. Ethnopharmacol.*, 249, 112385.
- Willis, E. F., MacDonald, K. P., Nguyen, Q. H., Rose-John, S., Ruitenber, M. J., & Vukovic, J. (2020). Repopulating Microglia Promote Brain Repair in an il-6-dependent Manner". *Cell*, 180, 833-846.
- Xu, Y., Tamamaki, N., Noda, T., Kimura, K., Itokazu, Y., Matsumoto, N., Dezawa, M., & Ide, C. (2005). Neurogenesis in the Ependymal Layer of the Adult Rat 3rd Ventricle. *Exp. Neurol.*, 192(2), 251-264.
- Yang, Y., Ye, Y., Kong, C., Su, X., Zhang, X., Bai, W., & He, X. (2019). mir-124 Enriched Exosomes Promoted the m2 Polarization of Microglia and Enhanced Hippocampus Neurogenesis after Traumatic Brain Injury by Inhibiting TLR4 Pathway. *Neurochem. Res.*, 44(4), 811-828.
- Yilmaz, C., Karali, K., Fodelianaki, G., Gravanis, A., Chavakis, T., Charalampopoulos, I., & Alexaki, V. I. (2019). Neurosteroids as Regulators of Neuroinflammation. *Front. Neuroendocrinol.*, 55, 100788.
- Yoshino, J. & Tochinai, S. (2005). Successful Reconstitution of the Non-regenerating Adult Telencephalon by Cell Transplantation in *Xenopus laevis*. *Develop. Growth Different.*, 46(6), 523-534.



## SÍNTESIS DE INFORMACIÓN

# Virus SARS-CoV-2 y el desarrollo de antivirales y vacunas

*Márquez-Barreto, A. C.<sup>1\*</sup>*

Recibido: 11 de mayo de 2022

Tercera revisión: 11 de agosto de 2022

Aceptado: 15 de agosto de 2022

## RESUMEN

COVID-19 es la enfermedad causada por el coronavirus conocido como SARS-CoV-2. El surgimiento de este nuevo virus causó una emergencia sanitaria sin precedentes que llevó a gobiernos de diferentes países, organizaciones de salud y a la comunidad científica, a unir esfuerzos para brindar una solución rápida y efectiva ante el alza de contagios y defunciones. El desarrollo y estudio de antivirales efectivos contra el SARS-CoV-2, ha sido un avance significativo para combatir la pandemia, sin embargo, la mayor aportación es la administración de vacunas. A pesar de que se han administrado diferentes tipos y marcas, las vacunas Pfizer-BioNTech, Moderna, Oxford-AstraZeneca y Johnson & Johnson son las vacunas más comunes a nivel mundial. En el presente artículo se presentan las marcas y tipos de vacunas utilizadas en varios países, resaltando que gracias a su administración existe una disminución en los pacientes hospitalizados por COVID-19.

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

## ABSTRACT

COVID-19 is the disease caused by the coronavirus known as SARS-CoV-2. The emergence of this new virus caused an unprecedented health emergency that led governments of different countries, health organizations, and the scientific community to join forces to provide a rapid and effective solution to the

---

<sup>1</sup> Laboratorio de Física Química Computacional, Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas, Universidad Autónoma de Chihuahua. Chihuahua, Chihuahua, CP. 31125, México.

\* Autor para correspondencia: [p285737@uach.mx](mailto:p285737@uach.mx)

increase in infections and deaths. The development and study of effective antivirals against SARS-CoV-2 have been a significant advance in combating the pandemic; however, the greatest contribution has been the administration of vaccines. Although different types and brands have been administered, the Pfizer-BioNTech, Moderna, Oxford-AstraZenca, and Johnson & Johnson vaccines are the most common vaccines worldwide. This article presents the brands and types of vaccines used in different countries, highlighting that thanks to their administration there has been a decrease in patients hospitalized for COVID-19.

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

## INTRODUCCIÓN

Los virus son microorganismos infecciosos constituidos por un segmento de ADN o ARN rodeado de una cubierta proteica. Un virus no tiene la capacidad para replicarse por sí mismo (National Human Genome Research Institute, 2022), por lo que utiliza células de otro organismo para reproducirse, pues carece de sistemas enzimáticos necesarios para la síntesis de ácidos nucleicos y de proteínas indispensables para su replicación, motivo por el cual se les conoce como parásitos intracelulares obligados (Department of Biochemistry and Molecular Biophysics of The University of Arizona, 1998)

Como se mencionó anteriormente, los virus constan de un único ácido nucleico ya sea ADN o ARN, los cuales pueden ser de cadena simple o de cadena doble y codifican el genoma viral. Rodeando al ácido nucleico, se encuentra una envoltura proteica denominada cápside, la cual proporciona protección para el ácido nucleico del medio externo, estimula la respuesta inmune del hospedador y presentan estructuras que permiten la unión del virus a los receptores de membrana de la célula huésped (Sanchez, 2010).

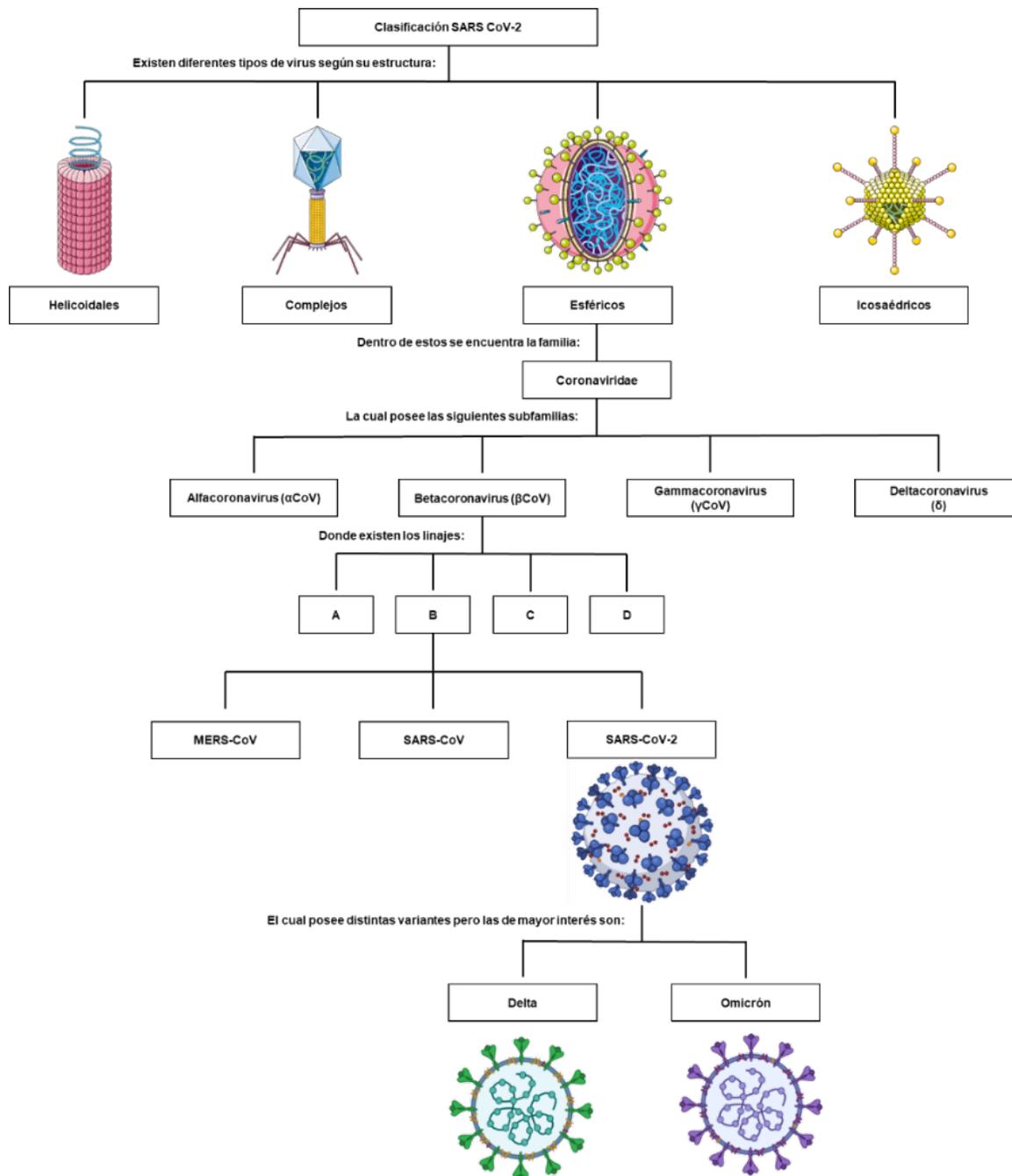
Existen diferentes tipos de clasificación para los virus, pero según la estructura de la cápside, se pueden clasificar en helicoidales, complejos, esféricos e icosaédricos (Figura 1). Dentro de los esféricos se encuentran los coronavirus, un amplio grupo de virus con una cadena simple de ARN y envueltos en una capa lipídica. El genoma de este virus consta de 27 a 32 kb, mientras que la estructura esférica posee

un diámetro de 60 a 160 nm (Aguilar *et al.*, 2020; Arandía & Antezana, 2020).

Los coronavirus pertenecen a la familia *Coronaviridae* y actualmente se conocen cuatro géneros los cuales se distinguen por el huésped al que infectan: los alfa coronavirus, los cuales infectan a mamíferos; los betacoronavirus, que estos a su vez se subdividen en los grupos A, B, C y D (Figura 1), e igualmente infectan a mamíferos; los delta coronavirus, que infectan a las aves y, por último, los gama coronavirus, los cuales infectan aves y peces (Aguilar *et al.*, 2020; Quiroz *et al.*, 2020).

Existen tres coronavirus que han afectado a los humanos, el Síndrome Respiratorio Agudo Grave-1 (SARS-CoV-1) en noviembre de 2002, Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) en abril del 2012 y Síndrome Respiratorio Agudo Grave-2 (SARS-CoV-2) en diciembre de 2019 (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, 2020; Organización Mundial de la Salud, 2019), los cuales se han caracterizado por el alto número de infecciones y su asociación a enfermedades graves (Aguilar *et al.*, 2020; Ena & Wenzel, 2020).

En diciembre de 2019 surgió el SARS-CoV-2 en Wuhan, China. Evidencia muestra que comenzó su propagación a partir de algún producto comercializado en el mercado de pescado, marisco y animales vivos (Wu *et al.*, 2020). A pesar de los esfuerzos por parte del gobierno chino por evitar la transmisión, el virus se extendió a otros países. Por ello, la Organización Mundial de la Salud declaró la emergencia sanitaria mundial el 30 de enero de 2020 (Loras & Sanz, 2020).



**Figura 1. Clasificación del virus SARS-CoV-2.** Se muestra en primer nivel la clasificación de los virus de acuerdo con su estructura. Dentro de los virus con una estructura esférica se encuentra la familia Coronaviridae, de la que se conocen cuatro géneros: Alfa coronavirus, Beta coronavirus, Gama coronavirus y Delta coronavirus. Los Beta coronavirus se dividen en cuatro linajes, A, B C y D. Dentro del linaje B se encuentran los tres coronavirus que han afectado a los humanos: Síndrome Respiratorio Agudo Grave-1 (SARS-CoV-1), Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) y Síndrome Respiratorio Agudo Grave-2 (SARS-CoV-2). A la fecha se han registrado diferentes variantes del SARS-CoV-2 como la variante Delta y Omicrón, las cuales han sido relevantes por la alta tasa de propagación y casos de mayor gravedad.

**Fuente:** elaboración propia.

Los virus como el SARS-CoV-2, cambian constantemente a medida que se producen cambios en el código genético, los cuales pueden ser provocados por las mutaciones genéticas o las recombinaciones virales producidas en la replicación viral, dando lugar a nuevas variantes (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, 2022). Los cambios producidos en los virus pueden influir en su facilidad de propagación, la gravedad de la enfermedad asociada, la eficacia de las vacunas o medicamentos, medios de diagnóstico u otras medidas de salud (Organización Mundial de la Salud, 2022).

A la fecha, se han registrado múltiples variantes del SARS-CoV-2 a nivel mundial desde el inicio de la pandemia. La aparición de diferentes variantes es vigilada por la Organización Mundial de la Salud, autoridades nacionales, instituciones e investigadores. Actualmente se evalúa y se hace un seguimiento de variantes específicas denominadas “variantes de interés” (VOI, por sus siglas en inglés) y “variantes preocupantes” (VOC, por sus siglas en inglés), para priorizar el seguimiento a nivel mundial (Organización Mundial de la Salud, 2022).

Según se ha demostrado, los cambios en las VOI afectan características del virus como la transmisibilidad, la gravedad de la enfermedad, su capacidad de ser detectado o la respuesta ante fármacos, mientras que los cambios en las VOC afectan características relacionadas con un aumento en la transmisibilidad, casos más graves de enfermedad, menor efectividad de los tratamientos o vacunas y fallas de detección en su diagnóstico (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, 2022).

Actualmente ninguna de las variantes del SARS-CoV-2 es una VOI desde agosto de 2021. Las VOC que se encontraban anteriormente en preocupación fueron las denominadas por la OMS como la Alfa, Beta y Gamma, sin embargo, estas dejaron de ser denominadas como VOC en marzo de 2022. Las VOC que actualmente se encuentran en circulación son las denominadas por la OMS como la Delta y Omicrón (Figura 1) (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, 2022). Estas variantes han sido las más relevantes, pues a comparación de las otras VOC, se ha observado una mayor transmisibilidad, reducción en la efectividad de tratamientos y reducción en la efectividad de vacunas (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, 2022; Organización Mundial de la Salud, 2022).

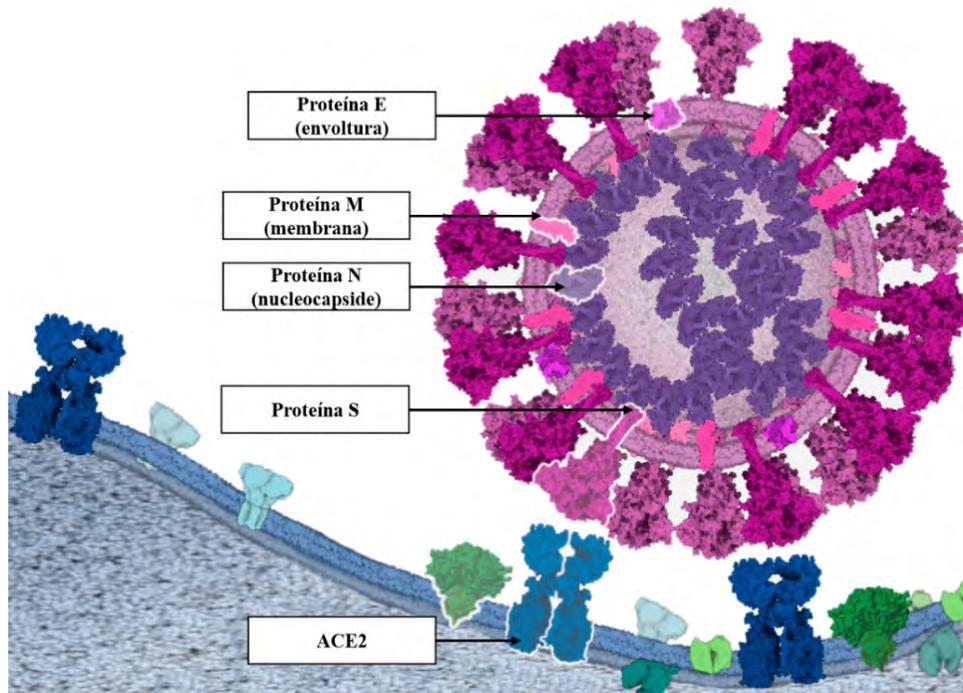
Los avances científicos y tecnológicos han permitido obtener información sobre el virus, lo cual se ha traducido en el desarrollo de pruebas de diagnóstico y diferentes vacunas para su prevención, incluso han permitido el estudio de diferentes fármacos antivirales para su posterior administración obteniendo resultados favorables y logrando la aprobación de la U.S. Food and Drug Administration (FDA), como lo es el caso del antiviral Remdesivir (U.S. Food and Drug Administration, 2020) y Molnupiravir (U.S. Food and Drug Administration, 2021).

El surgimiento de un nuevo virus ha traído dudas e incertidumbre sobre la prevención y su tratamiento. Debido a esto, es importante contar con un panorama general sobre la estructura y características del virus, tratamientos potenciales para COVID-19 y la manera más eficaz de prevenir un contagio: mediante la aplicación de vacunas. En el presente artículo se realiza una revisión literaria de la información disponible acerca del virus SARS-CoV-2 y sus características, así como el desarrollo de antivirales y vacunas.

## DESARROLLO

### *Virus SARS-CoV-2 y COVID-19*

Los coronavirus son virus encapsulados en una bicapa lipídica, reciben este nombre pues presentan proteínas de superficie en forma de espícula dándole una forma de corona (Loras & Sanz, 2020). El genoma del virus codifica cinco proteínas estructurales: la glucoproteína S (spike o espiga), la proteína E (envoltura), la proteína M (membrana), la proteína N (nucleocapside) y la hemaglutina-esterasa (HE); (Figura 2). Al igual que otros virus de ARN, los coronavirus poseen una gran capacidad de mutación y de recombinación genética, que les permite adaptarse a diferentes entornos y evadir respuesta inmune generada por el huésped (Schoeman & Fielding, 2019).



**Figura 2. Estructura del virus SARS-CoV-2.**

**Fuente:** Protein Data Bank [www.rcsb.org](http://www.rcsb.org) y adaptada por el autor.

Las glucoproteínas S son aquellas que emergen de la superficie y las que dan el aspecto de corona, actúan como ligandos para la adsorción del virus a los epitelios respiratorios, facilita la fusión de la membrana viral con la membrana de la célula hospedadora permitiendo de esta forma la liberación del genoma viral hacia el interior de la célula. La glucoproteína S también tiene un papel importante en la inducción de la respuesta del sistema inmune, pues es el blanco principal de los anticuerpos (Dabanch, 2021; Santos & Salas, 2020).

La proteína de membrana (M) es una proteína estructural de membrana que participa en el ensamblaje del virus, convirtiendo las membranas celulares en un lugar donde el virus y los factores de la célula huésped se unen para producir nuevos viriones (Neuman *et al.*, 2011). La proteína de envoltura (E) participa en el ensamblaje y liberación del virus en la célula hospedadora en donde se une la proteína N y brinda protección al RNA viral (Dabanch, 2021). La proteína E es indispensable para realizar la infección a nuevas células (Nieto *et al.*, 2014)

El proceso donde los virus producen la enfermedad se conoce como patogénesis. Para iniciar la patogénesis, el virus SARS-CoV-2 ingresa a la célula

hospedadora reconociendo receptores de una enzima llamada enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2 por su nombre en inglés) mostrada en la figura 2 (Cevik *et al.*, 2020). Esta enzima son receptores de membrana que se encuentran en casi todos los tejidos como el tejido cardiaco, pulmonar, biliar, hepático e intestinal, lo cual puede dar la explicación a los síntomas respiratorios, gastrointestinales y complicaciones cardiovasculares, características de la enfermedad COVID-19 (Wrapp *et al.*, 2020).

La enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2 se denomina COVID-19 (por su nombre en inglés, Coronavirus Disease (Loras & Sanz, 2020) y su perfil clínico es variado, sin embargo, los síntomas más frecuentes son dolor de cabeza, fiebre, tos seca, dificultad respiratoria y en algunos casos se pueden presentar vómito y diarrea. Se sospecha de la presencia del virus cuando hay al menos dos de cinco síntomas comunes, sobre todo si la persona ha estado expuesta o en contacto con alguna persona con SARS-CoV-2 confirmado (Organización Mundial de la Salud, 2022).

El tiempo de incubación del virus es de dos a cinco días en promedio, teniendo su pico epidemiológico de los cuatro a siete días (Ziebuhr, 2005). La recuperación puede ocurrir después de los 13 a 15

días, pero puede prolongarse hasta los 20 días en pacientes con síntomas respiratorios (Subissi *et al.*, 2014). Se ha demostrado que la letalidad de la enfermedad tiene una relación directa con la edad y la presencia de comorbilidades como hipertensión, diabetes, enfermedades cardíacas y respiratorias (Quiroz *et al.*, 2020).

### Estadísticas

Desde el inicio de la pandemia a finales de 2019, la población mundial se enfrenta a la enfermedad COVID-19 causada por el virus SARS-CoV-2. Al día de hoy se registra un aproximado de 544' 126 399 casos confirmados positivos a nivel mundial, incluyendo 6' 329 886 defunciones (Center for Systems Science and Engineering at Johns Hopkins Univer-

sity, 2022; World Health Organization, 2022). Los casos registrados son aquellos confirmados por organizaciones internacionales de salud, sin embargo, se estima que la cifra de casos confirmados y defunciones es mayor.

De los casos confirmados a nivel mundial los principales países que cuentan con una cifra mayor de casos confirmados son Estados Unidos, India, Brasil, Francia y Alemania. En la figura 3, se pueden observar los diez países que han registrado las cifras más altas para COVID-19. En el caso de México, se ha registrado un aproximado de 5' 962 615 casos confirmados acumulados, con 325 580 defunciones y un aproximado de 719 154 casos sospechosos al 27 de junio de 2022 (Dirección General de Epidemiología, 2022).

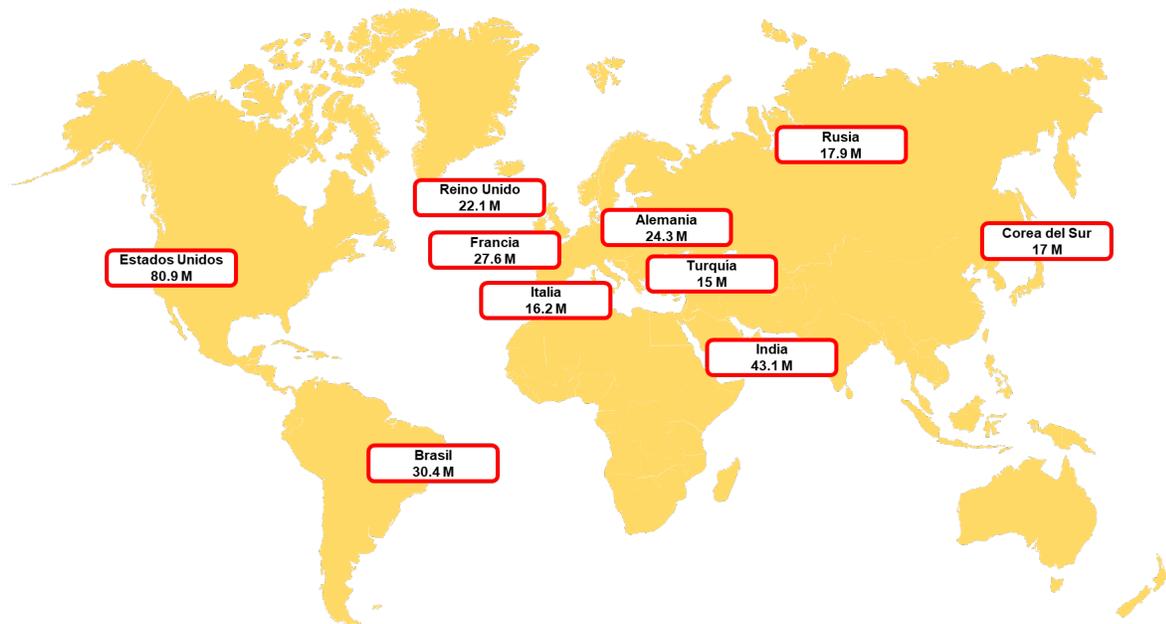


Figura 3. Países con mayor cifra de casos COVID-19 registrados al 2022.

Fuente: Johns Hopkins University y Our World in Data. Elaboración propia.

### *Antivirales*

Los antivirales son fármacos utilizados para el tratamiento de infecciones causadas por virus, son administrados para aliviar la sintomatología, acelerar el proceso de recuperación o bien, prevenir complicaciones derivadas de la infección. Como se mencionó anteriormente, los virus no pueden realizar su replicación por sí solos, por lo que utilizan a la célula hospedadora para realizar “copias” de sí mismos. Los antivirales interrumpen este proceso de replicación evitando que el virus ingrese a la célula sana, se multiplique o bien, se liberen los viriones para infectar otras células (Brunton *et al.*, 2006; Centro de información de COVID-19, 2020).

Durante emergencias sanitarias, sistemas regulatorios de medicamentos como la U.S. Food and Drug Administration (FDA por sus siglas en inglés) en Estados Unidos de América, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA por sus siglas en inglés) en la Unión Europea y la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) en México, pueden brindar una autorización para uso de emergencia a fármacos que aún no han sido aprobados.

El primer fármaco antiviral en ser autorizado para su uso de emergencia en pacientes COVID-19, fue el Remdesivir en enero de 2020 por la FDA (U.S. Food and Drug Administration, 2020), en julio de 2020 por la EMA (Comisión Europea, 2020) y en marzo de 2021 por la COFEPRIS (Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, 2021). Los fármacos son autorizados para su uso siempre y cuando cumplan con ciertos criterios, en el caso del Remdesivir fue aprobado su uso de emergencia en pacientes que se encontraran hospitalizados y que tuvieran un alto riesgo de una progresión grave (U.S. Food and Drug Administration, 2022).

Posterior a la autorización del Remdesivir han autorizado dos fármacos antivirales llamados Paxlovid y Molnupiravir. Ambos fármacos han sido autorizados para su uso de emergencia por la FDA, la EMA y la Cofepris. El Paxlovid fue autorizado bajo los mismos criterios que el Remdesivir, es decir, en pacientes que se encontraran hospitalizados y que tuvieran un alto riesgo de una progresión grave. En el caso del Molnupiravir, fue aprobado su uso de emergencia con los mismos criterios siempre y cuando las opciones de tratamientos alternativos no fueran accesibles o apropiadas clínicamente (U.S. Food and Drug Administration,

2022; European Medicines Agency, 2021; Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, 2022).

Se ha demostrado a través de estudios científicos, que el fármaco Remdesivir presenta actividad antiviral *in vitro* e *in vivo* contra SARS CoV-1, MERS-CoV y SARS-CoV-2. Este fármaco actúa como un análogo de trifosfato de adenosina (ATP) y compite con el ATP natural para incorporarse en las cadenas de ARN del SARS-CoV-2 y así, terminar la cadena durante la replicación de ARN viral (Vidal Vademecum, 2022). En el caso del Paxlovid y el Molnupiravir, actúan como inhibidores de enzimas interfiriendo en los procesos de transcripción y replicación viral (Cobar, 2022).

Es necesario resaltar en este apartado que las infecciones causadas por bacterias son diferentes a aquellas infecciones causadas por virus. Los antibióticos son aquellos fármacos administrados para combatir algunas infecciones causadas por bacterias, dificultando el crecimiento y/o la multiplicación bacteriana o bien eliminando las bacterias del organismo. En otras palabras, los antibióticos solo tratan ciertas infecciones causadas por bacterias, por ende, los antibióticos no funcionan contra los virus, ya que en el caso de las infecciones virales por lo general mejoran por sí solas y no es recomendable la administración de antibióticos, ya que tomar antibióticos cuando estos no son necesarios puede provocar efectos secundarios de gravedad, por ejemplo, reacciones alérgicas, infecciones o contribuir con la resistencia a antibióticos (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, 2021).

### *Vacunas*

Las vacunas son preparaciones de microorganismos específicos (bacterias, virus, parásitos, etc.) atenuados o inactivados (antígeno) que son administrados con el objetivo de generar una respuesta inmunitaria y con ello, que el cuerpo pueda aprender la manera específica para contrarrestar la enfermedad causada por el microorganismo (Organización Mundial de la Salud, 2022).

Existen vacunas que contienen solo la información viral necesaria para que el cuerpo pueda producir antígenos, en lugar del antígeno en sí. La vacuna no provocará la enfermedad, pero sí inducirá al sistema inmune a responder como lo hubiera hecho ante el patógeno real. En algunas ocasiones, se requiere la administración de múltiples dosis,

para que el cuerpo pueda producir anticuerpos de larga vida y desarrollar células de memoria. De esta manera, el cuerpo puede prepararse para combatir el microorganismo específico causante de la enfermedad, recordar el patógeno y combatirlo fácilmente en el futuro (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2021; Organización Mundial de la Salud, 2022).

#### *Tipos de vacunas*

Las vacunas de ARN mensajero (ARNm) consisten en un ARN mensajero creado o modificado genéticamente en un laboratorio, para enseñar a las células a producir una porción de una proteína, o bien la proteína completa, que desencadenará la respuesta inmune produciendo anticuerpos. El ARNm ingresa a las células musculares con “instrucciones” para que estas produzcan una porción inocua de la proteína S del SARS-CoV-2. Luego, el sistema inmune reconoce a la proteína S como agente extraño, provocando una producción de anticuerpos y glóbulos blancos como defensa (Centros para el Control y Prevención de Enfermedades, 2022). Las vacunas Pfizer-BioNTech, Moderna y Zydus Cadila, pertenecen a este tipo de vacuna.

En el caso de las vacunas de vector viral, el material genético del SARS-CoV-2 se coloca en un virus diferente, conocido como vector viral. Cuando el vector viral ingresa a las células, entrega el material genético con “instrucciones”, para que las células puedan realizar copias de la proteína S. Luego, el sistema inmune reconoce a la proteína S en la superficie celular, produce anticuerpos y glóbulos blancos de defensa. Este tipo de vacuna no produce una infección del SARS-CoV-2 ni del virus utilizado como vector viral. Las vacunas Gamaleya Sputnik V, Oxford-AstraZeneca, CanSino y Johnson & Johnson, pertenecen a este tipo de vacuna (Mayo Foundation for Medical Education and Research, 2022).

Las vacunas basadas en proteínas o vacunas de subunidades proteicas, incluyen una versión pequeña e inofensiva de la proteína S. Una vez que el sistema inmune reconoce la proteína S, produce anticuerpos y glóbulos blancos de defensa (Mayo Foundation for Medical Education and Research, 2022). El sistema inmune reconoce y reacciona más rápido con este tipo de vacuna, pues a diferencia de las otras vacunas, las células no tienen que producir la propia proteína S, ya que esta se suministra en la vacuna (Freund, 2021). Las vacu-

nas Vector Institute Vaccine, Novavax, Anhui Zhi-fei Longcom and IMACS, Soberana 2, Abdala, Vaxine, Medigen, Razi, Corbevax, Medicago, Soberana Plus y Sinopharm Protein-Based, pertenecen a este tipo de vacuna.

Por último, las vacunas con virus atenuados o inactivados, utilizan el virus inactivado a través de sustancias químicas, calor o radiación, o bien el virus activado, pero debilitado (atenuado). Desde el momento de la vacunación el sistema inmune reconoce el virus atenuado o inactivado y provoca una respuesta inmune produciendo anticuerpos y glóbulos blancos para su defensa. Las vacunas Sinopharm and Beijing Institute, Sinovac, Sinopharm and Wuhan Inc., Bharat Biotech's Covaxine, QazVac, Shenzhen Kangtai, Shafa Pharmed Pars, Turkovac, Chumakov Center y Fakhravac, pertenecen a este tipo de vacuna.

El desarrollo de vacunas suele ser un proceso que requiere una gran inversión de recursos, y usualmente se requieren años de investigación y pruebas antes de llegar a los estudios clínicos (Saldivar *et al.*, 2017), sin embargo, la alta tasa de propagación y de mortalidad, llevó a la comunidad científica al desarrollo de vacunas efectivas contra el virus SARS-CoV-2 en un periodo de tiempo muy corto, esto para lograr un control, disminución de la transmisión y propagación de la enfermedad causada por este virus.

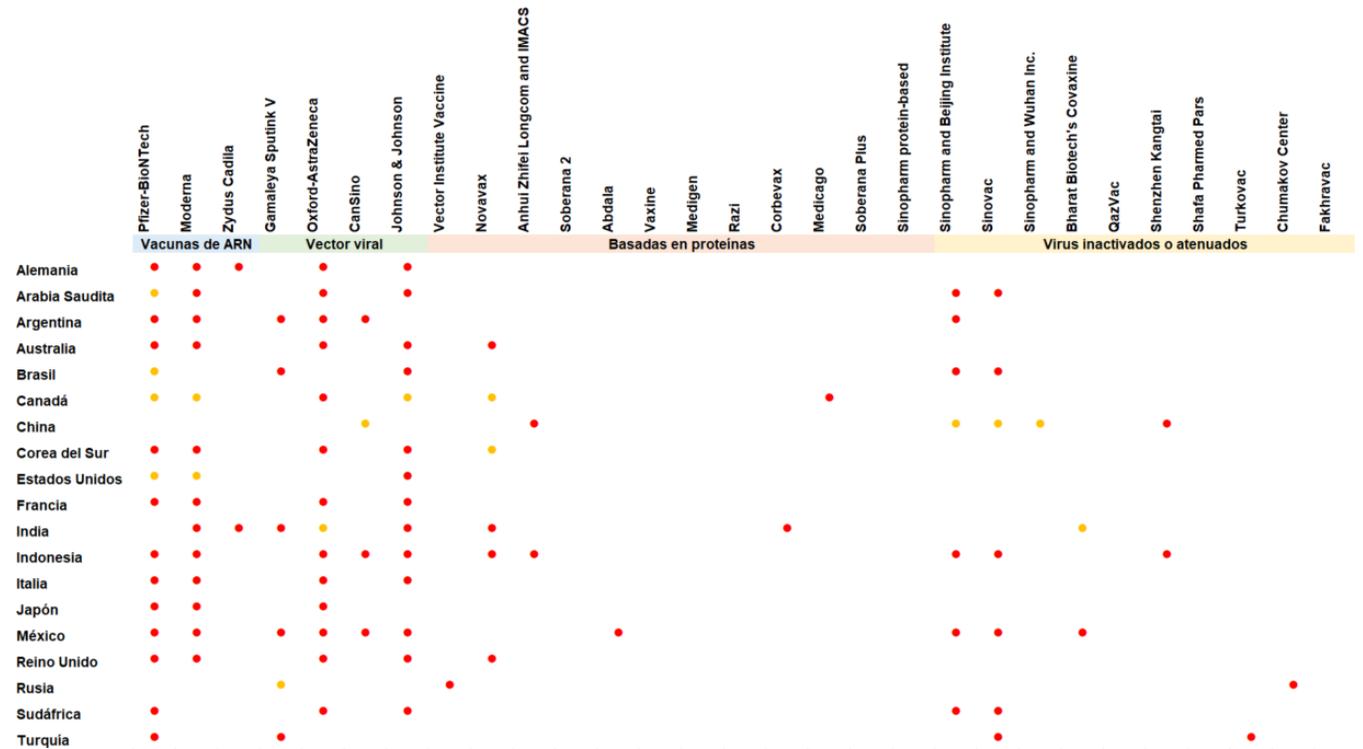
La Organización Mundial de la Salud (OMS) cuenta con un procedimiento para evaluar los productos sanitarios durante las emergencias de salud pública. El objetivo de este procedimiento es que los medicamentos, vacunas y diagnósticos se encuentren disponibles lo más rápido posible para hacer frente a la emergencia, respetando y cumpliendo con los estándares y criterios de seguridad, eficacia y calidad. En este procedimiento se evalúa el beneficio que supondría el uso de los productos ante la amenaza de la emergencia sanitaria, si los productos resultan beneficiosos entonces son agregados a la lista de uso de emergencia (EUL por su nombre en inglés).

En la figura 2 se muestran las diferentes vacunas que han sido administradas al día de hoy, en el grupo llamado “Grupo de los veinte” (G20), el cual lo integran los países que representan alrededor del 90% de la economía mundial y el 80% del comercio internacional (Secretaría de Relaciones Exteriores, 2015). Se optó por utilizar a este grupo para el análisis de vacunas, pues es el principal foro

para toma de decisiones, tanto económicas como políticas, y temas de la salud destacados. Uno de los objetivos actuales del G20 ha sido la colaboración mundial para acelerar el desarrollo, producción y acceso equitativo a pruebas, tratamientos y vacunas contra la COVID-19 (Organización Mundial de la Salud, 2021).

Como se mencionó anteriormente, hay vacunas que han obtenido una aprobación completa (puntos

color amarillo), mientras que en otros países han sido administradas con autorización para uso de emergencia dependiendo de las regulaciones de cada país. Cabe resaltar que la mayoría de las vacunas han sido administradas con autorización para uso de emergencia (puntos color rojo), esto para dar una respuesta ante la rápida propagación de contagios y alta tasa de mortalidad causada por el SARS-CoV-2.

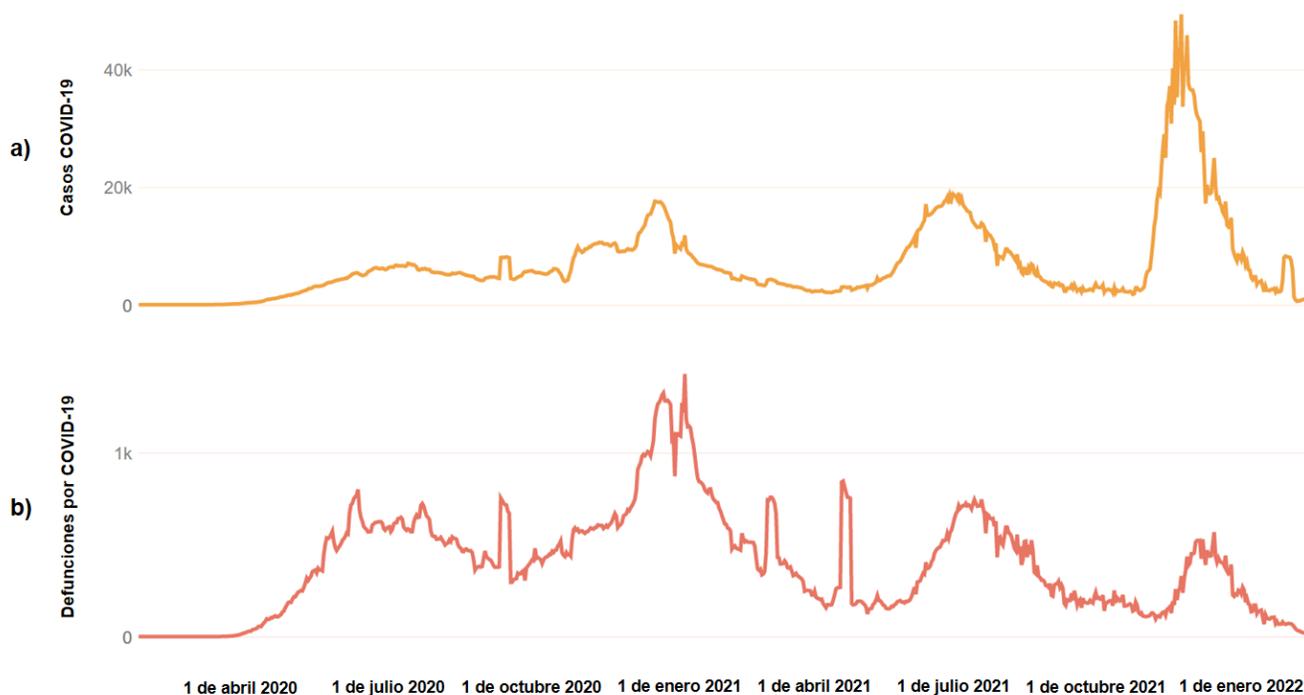


**Figura 4. Distribución de las diferentes vacunas en los 20 principales países del mundo.** Los puntos amarillos representan los países en donde las vacunas fueron aprobadas para su uso de acuerdo a las regulaciones de cada país, mientras que los puntos rojos representan los países en donde las vacunas obtuvieron una autorización para uso de emergencia.

Fuente: elaboración propia.

Se puede observar en la figura 4 que las vacunas Pfizer-BioNTech, Moderna, Oxford-AstraZeneca y Johnson & Johnson son las vacunas más utilizadas. Sin embargo, la vacuna Pfizer-BioNTech es aquella que ha obtenido una aprobación completa en más países a comparación de las otras. Es por ello que se han realizado diferentes estudios y ensayos clínicos para evaluar su eficacia en menores de edad, así como una tercer y cuarta dosis como refuerzo ante las nuevas variantes del virus (Zimmer *et al.*, 2022).

Datos obtenidos en el Repositorio de Datos COVID-19 del Centro de Ciencia e Ingeniería en Sistemas (CSSE) de la Universidad de Johns Hopkins, permiten realizar un análisis de los casos activos y las defunciones registradas desde el primer caso confirmado en México, pudiendo así realizar una comparación de los casos activos antes y después de la vacunación (Figura 5).



**Figura 5. Representación de casos confirmados y defunciones por COVID-19 en México durante el periodo del 1 de abril de 2020 al 1 de enero de 2022.** En el eje de las x se muestra el periodo de tiempo registrado en lapsos de 7 días resaltando un periodo de cada 3 meses, mientras que en el eje de las y se muestra el número de casos. En el inciso a) se muestran los casos COVID-19 y en el inciso b) las defunciones registradas por esta enfermedad.

**Fuente:** Repositorio de Datos COVID-19 del Centro de Ciencia e Ingeniería en Sistemas (CSSE) de la Universidad de Johns Hopkins. Elaboración propia.

Los datos de la figura 5 se encuentran registrados en lapsos de siete días, resaltando un periodo de cada tres meses. El pico más alto de contagios ocurrió el 22 de enero de 2022 con un total de 49 322 casos confirmados, mientras que el pico más alto de defunciones se registró el 8 de febrero de 2021 con un total de 1428 defunciones. Es importante mencionar que la vacunación en México inició el 15 de febrero de 2020 y a la fecha continúan las aplicaciones de terceras y cuartas dosis como refuerzo.

Con apoyo de la figura 3 y las cifras mencionadas anteriormente, se puede resaltar la importancia de la vacunación contra SARS-CoV-2, pues a pesar de que el pico más alto de contagios ocurrió en enero de 2022, las defunciones en ese mes son significativamente menores comparadas a las registradas en febrero de 2021, cuando la población mexicana aún no contaba con un esquema de vacunación completo. Con esto se enfatiza que para la disminución de la gravedad de la enfermedad es importante la administración de vacunas.

Podemos resumir y enfatizar que la manera más eficaz de evitar un contagio por SARS-CoV-2, es contar con un esquema de vacunación completo, sin embargo, no se deben dejar de lado las medidas preventivas tales como el distanciamiento seguro, uso de cubrebocas, lavado correcto de manos, alimentos y superficies, priorizar espacios abiertos y con buena ventilación, utilizar el codo flexionado para toser y/o estornudar y sobre todo aislamiento inmediato al inicio de síntomas que puedan ser relacionados con COVID-19 (Organización Mundial de la Salud, 2021).

#### *Perspectiva del autor*

Conocer las características estructurales y el funcionamiento de los virus, permite proponer fármacos antivirales que bloqueen e inhiban su multiplicación. De igual forma, posibilita el diseño de estrategias preventivas como lo son las vacunas. Es importante resaltar que el SARS-CoV-2 es un nuevo virus, por lo tanto, su evolución es volátil y el conocimiento relativo al virus va en incremento rápidamente. Un ejemplo de esto son las diferentes variantes que han sido reportadas a la fecha, de las cuales se debe evaluar para cada una la efectividad de los antivirales y de las vacunas.

Se han administrado diferentes marcas y tipos de vacunas, sin embargo, las vacunas más utilizadas a nivel mundial son Pfizer-BioNTech, Moderna, Oxford-AstraZeneca y Johnson & Johnson. En el

caso de México, las vacunas administradas han sido Pfizer-BioNTech, Moderna, Gamaleya Sputnik V, Oxofr-AztraZeneca, CanSino, Johnson & Johnson, Abdala, Sinopharm, Sinovac y Bharat Biotech's Covaxine, de las cuales se puede observar una efectividad al comparar la población mexicana infectada y hospitalizada antes y después de contar con un esquema de vacunación completo, demostrando que la vacunación es factor indispensable para el control de la pandemia causada por el SARS-CoV-2.

Este artículo se realizó con el propósito de brindar una visión breve y actualizada sobre los aspectos más relevantes del SARS-CoV-2, así como de los antivirales autorizados y las vacunas administradas a la fecha. La actualización constante de la información disponible sobre un nuevo virus puede conducir a nuevas medidas preventivas, desarrollo de fármacos y la generación de información, para promover la vacunación y con ello el control o la erradicación del virus SARS-CoV-2.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (2021), ¿Cómo funcionan las vacunas?, <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%E2%80%9119/vacunas-contrala-covid%E2%80%9119/como-funcionan-las-vacunas/#:~:text=Las%20vacunas%20funcionan%20imitando%20a,se%20multiplique%20en%20las%20personas>. Recuperado el 28 de Junio de 2022.
- Aguilar, N., Hernandez, A., Ibanes, C. (2020). “Características del SARS-CoV-2 y sus mecanismos de transmisión”. *Rev. Lat. Infect. Pediatr.*, 33(3), 143-148.
- Arandia, J., Antezana, G. (2020). “SARS-CoV-2: estructura, replicación y mecanismos fisiopatológicos relacionados con COVID-19”. *Gac. Med. Bol.*, 43(2), 170-178.
- Brunton, L., Lazo, S., Parker, L. Antivirales (No retrovirales). In: Hayden, F. (11va ed.) *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Ciudad de Mexico, Mexico, (11va ed.). McGraw-Hill Interamericana. 1243-1271, 2006.
- Center for Systems Science and Engineering at Johns Hopkins University (2022), COVID-19 Dashboard, <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. Recuperado el 27 de Junio de 2022.

- Centro de información de COVID-19 del Estado de Nueva Jersey (2020), ¿Cómo funcionan los antivirales?, <https://covid19.nj.gov/es/faqs/coronavirus-information/about-the-virus/%C2%BFc%C3%B3mo-funcionan-los-antivirales>. Recuperado el 27 de Junio de 2022.
- Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (2020), Severe Acute Respiratory Syndrome, <https://www.cdc.gov/sars/about/fs-sars-sp.html>. Recuperado el 26 de Junio de 2022.
- Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. (2021), Preguntas y respuestas sobre el uso de antibióticos, <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/sp/should-know.html#:~:text=Los%20virus%20son%20microbios%20diferentes,necesitan%20antibi%C3%B3ticos%2C%20consulte%20Enfermedades%20comunes>. Recuperado el 24 de abril de 2022.
- Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (2022), Clasificaciones y definiciones de las variantes del SARS-CoV-2, <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-classifications.html>. Recuperado el 26 de Junio de 2022.
- Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (2022), Información para entender cómo actúan las vacunas de ARNm contra el COVID-19, <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/different-vaccines/mrna.html>. Recuperado el 24 de abril de 2022.
- Cevik, M., Kuppalli, K., Kindrachuk, J., Peiris, M. (2020). “Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2”. *BMJ*, 321(m3862), 458-466.
- Cobar, P. (2022), Molnupiravir y Paxlovid, nueva terapéutica oral contra COVID-19; [https://unis.edu.gt/wp-content/uploads/2022/02/Molnupiravir-y-Paxlovid%C2%AE-nueva-terape%CC%81utica-oral-contr-COVID-19\\_-Revisio%CC%81n-de-Literatura.pdf](https://unis.edu.gt/wp-content/uploads/2022/02/Molnupiravir-y-Paxlovid%C2%AE-nueva-terape%CC%81utica-oral-contr-COVID-19_-Revisio%CC%81n-de-Literatura.pdf). Recuperado el 24 de abril de 2022.
- Comisión Europea (2020), La Comisión Europea garantiza el acceso de la UE al remdesivir para el tratamiento de la COVID-19, [https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/es/ip\\_20\\_1416](https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/es/ip_20_1416) Recuperado el 27 de Junio de 2022.
- Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (2021), Cofepris emite autorización para uso de emergencia de Remdesivir, <https://www.gob.mx/cofepris/articulos/cofepris-emite-autorizacion-para-uso-de-emergencia-de-remdesivir>. Recuperado el 27 de Junio de 2022
- Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (2022), Cofepris autoriza tratamiento oral para COVID-19 en uso de emergencia controlada, <https://www.gob.mx/cofepris/articulos/cofepris-autoriza-tratamiento-oral-para-covid-19-en-uso-de-emergencia-controlada>. Recuperado el 27 de Junio de 2022.
- Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (2022), Segundo tratamiento oral para COVID-19 autorizado para uso de emergencia controlada, <https://www.gob.mx/cofepris/articulos/segundo-tratamiento-oral-para-covid-19-autorizado-para-uso-de-emergencia-controlada?idiom=es>. Recuperado el 27 de Junio de 2022.
- Dabanch, J. (2021). “Emergencia de SARS-CoV-2. Aspectos básicos sobre su origen, epidemiología, estructura y patogenia para clínicos”. *Rev. Med. Clin.* Las Condes, 32(1), 14-19.
- Department of Biochemistry and Molecular Biophysics of The University of Arizona (1998), Guía sobre Procariontes, Eucariontes y Virus, <http://www.biologia.arizona.edu/cell/tutor/pev/page4.html>. Recuperado el 16 de marzo de 2022.
- Dirección General de Epidemiología (2022). COVID-19 México, <https://datos.covid-19.conacyt.mx/>. Recuperado el 27 de Junio de 2022.
- Ena, J., Wenzel, R. (2020). “A Novel Coronavirus Emerges”. *Rev. Clin. Esp.* (Barc), 220(2), 115-116.
- European Medicine Agency (2022). Información general sobre Paxlovid y sobre los motivos por los que se autoriza su uso en la UE, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/paxlovid-epar-medicine-overview\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/paxlovid-epar-medicine-overview_es.pdf). Recuperado el 27 de Junio de 2022.
- European Medicines Agency (2021). EMA issues advice on use of Lagevrio (molnupiravir) for the treatment of COVID-19, <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-lagevrio-molnupiravir-treatment-covid-19>. Recuperado el 27 de Junio de 2022.

- Freund, A. (2021), Novavax: vacunas basadas en proteínas dan nueva esperanza en la lucha contra el COVID-19, <https://www.dw.com/es/novavax-vacunas-basadas-en-prote%C3%ADnas-dan-nueva-esperanza-en-la-lucha-contra-el-covid-19/a-60199968>. Recuperado el 24 de abril de 2022.
- Herrera-Lasso, V., Dordal, M., Lleonart, R. (2020), “Reacciones adversas a fármacos utilizados en el tratamiento específico de la infección por SARS-CoV-2”. *Med. Clin.*, 155(10), 448-453.
- Johns Hopkins University and Medicine (2020), Coronavirus Resource Center <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. Recuperado el 8 de Marzo de 2021.
- Kindt, T. J., Goldsby, R. A., Osborne, A. (2007), *Inmunología de Kuby*. Ciudad de México, México, McGraw-Hill. 805.
- Loras, C., Sanz, J. (2020). “Información preliminar de las características virológicas del nuevo coronavirus SARS-CoV-2”. *REMASP*, 4(2), 1-10.
- Mayo Foundation for Medical Education and Research (2022), Diferentes tipos de vacunas contra la COVID-19: ¿Cómo funcionan?, <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/coronavirus/in-depth/different-types-of-covid-19-vaccines/art-20506465>. Recuperado el 24 de abril de 2022.
- National Human Genome Research Institute (2022), Virus, <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Virus>. Recuperado el 26 de Junio de 2022.
- Neuman, B., Kiss, G., Kunding, A., Bhella, D., Baksh, M., Conelly, S., Buchmeier, M. (2011), “A structural analysis of M protein in coronavirus assembly and morphology”. *J. Struct. Biol.*, 174(1), 11-22.
- Nieto, L., DeDiego, L., Verdía, C., Jiménez, M., Regla, A., Fernández, R., Enjuanes, L. (2014), “Severe acute respiratory syndrome coronavirus envelope protein ion channel activity promotes virus fitness and pathogenesis”. *PLoS Pathog.*, 10(5), e1004077.
- Organización Mundial de la Salud (2019), Coronavirus causante del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV-2), [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-\(mers-cov\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-(mers-cov)). Recuperado el 26 de Junio de 2022.
- Organización Mundial de la Salud (2021), Los líderes del G20 intensifican su apoyo al Acelerador del acceso a las herramientas contra la COVID-19 (Acelerador ACT), pero hacen falta medidas urgentes e inmediatas para mantener el impulso, [https://www.who.int/es/news/item/21-05-2021-g20-leaders-boost-support-of-the-access-to-covid-19-tools-\(act\)-accelerator-but-urgent-and-immediate-action-is-needed-to-maintain-momentum#:~:text=mantener%20el%20impulso-,Los%20%C3%ADderes%20del%20G20%20intens](https://www.who.int/es/news/item/21-05-2021-g20-leaders-boost-support-of-the-access-to-covid-19-tools-(act)-accelerator-but-urgent-and-immediate-action-is-needed-to-maintain-momentum#:~:text=mantener%20el%20impulso-,Los%20%C3%ADderes%20del%20G20%20intens). Recuperado el 28 de Junio de 2022.
- Organización Mundial de la Salud (2021), Preguntas y respuestas sobre la transmisión de la COVID-19, <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19-how-is-it-transmitted>. Recuperado el 28 de Junio de 2022.
- Organización Mundial de la Salud (2022), ¿Cómo actúan las vacunas? <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines/how-do-vaccines-work>. Recuperado el 24 de abril de 2022.
- Organización Mundial de la Salud (2022), Coronavirus, [https://www.who.int/es/health-topics/coronavirus#tab=tab\\_3](https://www.who.int/es/health-topics/coronavirus#tab=tab_3). Recuperado el 27 de Junio de 2022.
- Organización Mundial de la Salud (2022), Seguimiento de las variantes del SARS-CoV-2, <https://www.who.int/es/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>. Recuperado el 26 de Junio de 2022.
- Quiroz, G., Pareja, A., Valencia, E., Enríquez, P., De León, J., Aguilar, P. (2020), “Un nuevo coronavirus, una nueva enfermedad: COVID-19”. *Horiz. Med.*, 20(2), e1208.
- Saldívar, F., Prieto, F., Medina, J. (2017), “Descubrimiento y desarrollo de fármacos: un enfoque computacional”. *Educ. Química.*, 28(1), 51-58.
- Sánchez, M. (2010), “Infecciones víricas”. *Medicine*, 10(59), 4061-4069.
- Santos, F., Salas, R. (2020), “Origen, características estructurales, medidas de prevención, diagnóstico y fármacos potenciales para prevenir y controlar COVID-19”. *Medwave*, 20(8).
- Schoeman, D., Fielding, C. (2019), “Coronavirus envelope protein: current knowledge”. *Virol. J.*, 16(69), 1-22.

- Secretaría de Relaciones Exteriores (2015), México y el Grupo de los Veinte (G20), <https://www.gob.mx/sre/fr/acciones-y-programas/mexico-y-el-grupo-de-los-veinte-g20#:~:text=Lo%20integran%3A%20Alemania%2C%20Arabia%20Saudita,Turqu%C3%ADa%20y%201a%20Uni%C3%B3n%20Europea>. Recuperado el 28 de Junio de 2022.
- Subissi, L., Posthuma, C., Collet, A., Zevenhoven-Dobbe, J., Gorbalenya, A., Decroly, E., Imbert, I. (2014), "One severe acute respiratory syndrome coronavirus protein complex integrates processive RNA polymerase and exonuclease activities". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 11(37), 3900-3909.
- U.S. Food and Drug Administration (2020), La FDA aprueba el primer tratamiento para el COVID-19, <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/la-fda-aprueba-el-primer-tratamiento-para-el-covid-19>. Recuperado el 7 de marzo de 2022.
- U.S. Food and Drug Administration (2021), Actualización sobre el coronavirus (COVID-19): La FDA autoriza un antiviral oral adicional para el tratamiento contra el COVID-19 en ciertos adultos, <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/actualizacion-sobre-el-coronavirus-covid-19-la-fda-autoriza-un-antiviral-oral-adicional-para-el>. Recuperado el 7 de marzo de 2022.
- U.S. Food and Drug Administration (2022), Emergency Use Authorization, <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization#coviddrugs>. Recuperado el 21 de abril de 2022.
- Vidal Vademecum (2022), Vademecum: Remdesivir, <https://www.vademecum.es/principios-activos-remdesivir-j05ab16>. Recuperado el 24 de abril de 2022.
- World Health Organization (2022), WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard, <https://covid19.who.int/>. Recuperado el 27 de Junio de 2022.
- Wrapp, D., Wang, N., Corbett, K. S., Goldsmith, J. A., Hsieh, L., Abiona, O., McLellan, J. S. (2020). "Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation". *Science*, 13(367), 1260-1263.
- Wu, F., Zhao, S., Yu, B., Chen, M., Wang, W., Song, G., Zhang, Z. (2020), "A new coronavirus associated with human respiratory disease in China". *Nature*, 579, 265-269.
- Ziebuhr, J. (2005), "The Coronavirus Replicase". *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, 287, 57-94.
- Zimmer, C., Corum, J., Wee, L., Kristoffersen, M. (2022), Coronavirus Vaccine Tracker, <https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html>. Recuperado el 25 de abril de 2022.

# Normas de publicación para los autores

*Ciencia en la Frontera: Revista de Ciencia y Tecnología de la  
Universidad Autónoma de Ciudad Juárez*

La publicación de *Ciencia en la Frontera: Revista de Ciencia y Tecnología de la Universidad Autónoma de Ciudad Juárez*, se inició en 1999 con el apoyo del Departamento de Ciencias Químico Biológicas de la Universidad Autónoma de Ciudad Juárez y la Coordinación Editorial del Dr. Luis Fernando Plenge Tellechea. Desde su inicio, la revista *Ciencia en la Frontera* ha incluido en su comité de revisores a docentes de instituciones con presencia nacional e internacional dando valor agregado a los manuscritos publicados en la revista.

La dependencia editora es por la Universidad Autónoma de Ciudad Juárez, el Departamento de Ciencias Químico Biológicas.

## Descripción de la revista

*Ciencia en la Frontera: Revista de Ciencia y Tecnología de la Universidad Autónoma de Ciudad Juárez* publica contribuciones originales e inéditas de investigación y divulgación, de interés en todos los ámbitos de las ciencias y la tecnología.

## Comité Editorial

El Comité Editorial de la revista *Ciencia en la Frontera: Revista de Ciencia y Tecnología de la Universidad Autónoma de Ciudad Juárez* recibe propuestas de artículos sobre tópicos de ciencia en general para su publicación bajo dos modalidades: artículos de investigación originales y artículos síntesis de investigación (revisiones). Las normas establecidas para la publicación son las siguientes:

1. Los trabajos deberán ser de *calidad científica e inéditos*.
2. Una vez publicado el artículo, los derechos de autor pasan a la UACJ.
3. Los artículos pueden ser de investigación original y revisiones, los cuales deberán referirse a las áreas de ciencias naturales y exactas, ajustándose al dictamen del Comité Editorial, que evalúa la calidad de su contenido científico y decide sobre la pertinencia de su publicación.
4. Los trabajos pueden ser enviados para su publicación en idioma inglés o español. Los artículos deberán incluir resumen en español seguido de uno en inglés (y viceversa).
5. Los trabajos deben ajustarse al siguiente formato:

Título del trabajo, breve y conciso, menor a 120 caracteres (incluyendo espacios)

Un resumen del contenido en español de 150 palabras como máximo y un *abstract* en inglés

Nombre de los autores

Adscripción de todos los autores

La institución de adscripción de los autores participantes deberá incluirse como un pie de página comenzando con el número 1

Ej.: Ramírez, J. L.<sup>1</sup> y Martínez, R.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Universidad de Puebla, México.

<sup>2</sup> Universidad de Santiago Compostela, España.

Naturaleza del trabajo: artículo de investigación original; síntesis de investigación (revisión)

Dirección para correspondencia que incluya teléfono, fax y correo electrónico. El

nombre del autor al cual se dirigirá la correspondencia debe indicarse con un asterisco (\*) y la leyenda "Autor para correspondencia".

### **ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN ORIGINAL.** Deberá constar de las siguientes secciones:

- Introducción
- Método experimental. En el caso de presentar experimentos con animales vivos, anexar aprobación del Comité de Bioética de la institución de los autores
- Resultados y Discusión
- Conclusiones
- Bibliografía. Las referencias bibliográficas deben asentarse de la forma convencionalmente establecida en español, indicando estas en el cuerpo del texto con los apellidos del primer autor y año de publicación entre paréntesis, y los datos bibliográficos al final del escrito. La bibliografía se presenta al final del artículo por orden alfabético

Distribuir los datos de las referencias bibliográficas de la siguiente manera:

#### **REFERENCIA DE LIBRO:**

Apellidos, nombre del autor. *Título del libro*. Ciudad y país, Editorial. Número de páginas totales, año.

Ejemplo:

Foucault, Michel. *Las palabras y las cosas*. México: Siglo XXI. Pp. 30-45, 1984.

#### **REFERENCIA DE CAPÍTULO LIBRO:**

Apellidos, nombre del autor. Título del capítulo. En: Apellido e iniciales del editor (Ed.). *Título del libro*. Ciudad y país, Editorial. Páginas del capítulo, año.

Ejemplo:

Levine, F. Economic perspectives on the Comanchero trade. In: Spielmann, C. A. (Ed.). *Farmers, hunters and colonists*. Tucson, AZ: The University of Arizona Press, 155-169, 1991.

#### **REFERENCIA DE REVISTA:**

Apellido(s) del autor, inicial(es); otros autores (año). "Título del artículo". *Nombre de la revista*, volumen, páginas.

El título de la revista debe abreviarse según el Index Medicus journal abbreviations: <http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html>

Ejemplos:

Sagara, Y., Fernandez-Belda, F., De Meis, L. e Inesi, G. (1992). "Characterization of the inhibition of intracellular Ca<sup>2+</sup> transport ATPases by thapsigargin". *J. Biol. Chem.*, 267, 12606-12613.

Rivas-Cáceres, R. (1999). "Médanos de Samalayuca. Un urgente reclamo, una estrategia emergente". *Ciencia en la Frontera*, 1, 29-32.

#### **REFERENCIA DE PÁGINA ELECTRÓNICA**

Se acepta la información proveniente de páginas de internet que tengan reconocido prestigio en la veracidad de sus datos y que esté respaldada por instituciones académicas o científicas; el formato para incluir la referencia es el siguiente:

Nombre del autor (año), título completo del artículo, dirección de la página electrónica. Fecha de consulta.

### **ARTÍCULO DE SÍNTESIS DE INVESTIGACIÓN (REVISIÓN)**

Introducción. Se sugiere exponer enfáticamente la relevancia del tema de la revisión dentro de un área del conocimiento.

Desarrollo del tema y subtemas

Perspectivas. Analizar la síntesis expuesta con el planteamiento de los posibles descubrimientos o desarrollos dentro del área, e implicaciones de índole terapéutica, industrial o de impacto social.

Bibliografía. Conforme se ha expuesto para los artículos de investigación original

El manuscrito debe remitirse en formato de "Word"; la tipografía Arial de 12 puntos, con 1.5 de espacio entre renglones. La extensión del tra-

bajo deberá ser de un máximo de 30 cuartillas de texto.

Las figuras pueden ser ilustraciones, gráficas y fotografías; las figuras y los cuadros deberán referirse dentro del texto, enumerándose en el orden que se citan en el mismo, e indicar el programa de cómputo en el que están elaborados. Los cuadros deben separarse del texto del artículo y colocarse en un listado después de la bibliografía. Los pies de figura deberán ser explícitos sin necesidad de leer el texto principal y deberán incluirse en un listado después de los cuadros. Los archivos de las figuras, que pueden ser fotografías, ilustraciones y gráficas, deben enviarse aparte, indicando el título del trabajo y la secuencia (Figura 1, Figura 2, etcétera). Los archivos de las figuras deben ser menores a 2 MB.

#### EVALUACIÓN DE LA ORIGINALIDAD DEL MANUSCRITO Y COMBATE AL PLAGIO

La coordinación de *Ciencia en la Frontera* está comprometida con la originalidad de la investigación científica y de su difusión y divulgación; en consecuencia, nos preocupamos por verificar que no existe forma alguna de plagio, tanto en el uso de datos o resultados como en la redacción de los textos científicos. Para la detección de plagio en los textos remitidos, el Comité Editorial evaluará cada manuscrito de la siguiente forma:

-Mediante el *software* Plagiarism Checker ([smallseotools.com/plagiarismchecker](http://smallseotools.com/plagiarismchecker)), se revisará por separado cada párrafo o fragmentos del manuscrito (de extensión máxima de mil palabras); el trabajo remitido iniciará el proceso de evaluación y dictamen cuando se alcance un parámetro de, al menos, 90 % de originalidad. En caso de detectarse un porcentaje menor, la Coordinación Editorial notificará al autor responsable, a fin de solicitar las modificaciones pertinentes.

#### SOBRE LA REMISIÓN DE ARTÍCULO Y EL PROCESO EDITORIAL

Remitir el original por correo electrónico a

[ciencia.frontera@uacj.mx](mailto:ciencia.frontera@uacj.mx) con atención al Comité Editorial.

En el texto del correo electrónico debe exponerse el título del artículo y los autores, y en archivos anexos deben incluirse:

Datos de contacto de tres revisores que dictaminarán la calidad del trabajo (los revisores deben ser de una institución diferente a la de los autores); las facultades, escuelas, institutos o centros de investigación de la misma universidad, se considerarán como una misma institución; los diferentes departamentos de una empresa también se considerarán como pertenecientes a la misma institución y, por lo tanto, no podrá incluirse a su personal como dictaminadores. Los datos de contacto son:

- Nombre completo del revisor
- Adscripción: Institución, dependencia, departamento, grupo de trabajo
- Correo electrónico
- Números de teléfono y fax
- Dirección con código postal

El Comité Editorial acusará recibo del trabajo mediante correo electrónico. No se extienden oficios por la recepción del manuscrito. La recepción del manuscrito no garantiza su publicación.

Posteriormente a un tiempo de dictamen de un mes máximo, el Comité Editorial remite, vía correo electrónico, el trabajo a sus autores para que realicen las modificaciones que hubiera con base en las acotaciones de los dictaminadores.

Los autores remitirán la segunda versión del manuscrito en un plazo máximo de dos semanas y el Comité Editorial acusa recibo mediante correo electrónico. En caso de no recibir la versión corregida en este plazo, el Comité se reserva el derecho de descartar la publicación y su posterior remisión se considerará como un nuevo proceso.

No se emitirán oficios por la recepción de los trabajos corregidos.

Posteriormente a la recepción del artículo en su versión definitiva, el Comité Editorial emite un acuse de recibo por correo electrónico y anuncia-

rá el proceso de revisión de galeras y publicación. Durante este, el Comité Editorial trabaja en conjunto con la Subdirección de Editorial y Publicaciones de la UACJ.

No se emiten oficios por cada artículo aceptado para su publicación.

Cada fascículo se incluye en la página de publicaciones periódicas de la UACJ bajo la dirección:

<http://www2.uacj.mx/Publicaciones/cienciaenlafrontera/default.htm>

La versión impresa de cada fascículo se procesa por la Subdirección de Editorial y Publicaciones.

## **Descripción del arbitraje**

El Comité Editor revisa las propuestas recibidas evaluando el valor científico; si dicho parámetro es aceptable, se establece un Comité de Revisores compuesto de, al menos, dos pares expertos en el área temática del trabajo en cuestión; una vez evaluado por los pares expertos, el Comité Editor toma la decisión sobre la aceptación o no del manuscrito para su publicación.