



Universidad  
Católica de  
Valencia  
San Vicente Mártir

TFG

**TRABAJO FIN DE GRADO**

---

**GRADO EN  
VETERINARIA**

# SARS-CoV-2: origen zoonótico y transmisión a otras especies animales

Alumno: Nuria Sebastián Portalés

Tutora: Dra. Belén Frigols Garrido

Curso: 5º Veterinaria (2020-2021)



Facultad de Veterinaria  
y Ciencias Experimentales  
Universidad Católica de Valencia  
San Vicente Mártir



## ÍNDICE

<b>RESUMEN</b> .....	1
<b>ABSTRACT</b> .....	2
<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	3
1.1. Coronavirus animales.....	3
1.2. Coronavirus zoonóticos.....	5
1.3. Coronavirus actual: el nuevo SARS-CoV-2.....	7
1.3.1. Inicio de la pandemia.....	7
1.3.2. Enfermedad COVID-19.....	8
1.3.3. Estructura viral.....	9
1.3.4. Ciclo de replicación y mecanismo de patogénesis.....	13
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	17
<b>3. MATERIALES Y MÉTODOS</b> .....	19
3.1. Estrategia de búsqueda de la información.....	19
3.2. Criterios de inclusión y exclusión.....	20
3.3. Planificación y análisis de la información.....	21
<b>4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b> .....	23
4.1. Resultados bibliográficos y bibliométricos.....	23
4.2. Papel de los murciélagos en los orígenes del SARS-CoV-2.....	24
4.3. Papel de los pangolines en los orígenes del SARS-CoV-2.....	29
4.4. Papel del visón en la transmisión y susceptibilidad del SARS-CoV-2.....	32
4.5. Papel de los carnívoros domésticos en la transmisión y susceptibilidad del SARS-CoV-2 .....	34
<b>5. CONCLUSIONES</b> .....	40
<b>6. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	41
<b>7. WEBGRAFÍA</b> .....	53
<b>ANEXOS</b>	
Anexo I.....	I
Anexo II.....	V
Anexo III.....	VI

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Representación gráfica de las principales especies que se ven afectadas por $\alpha$ CoV, $\beta$ CoV, $\gamma$ CoV y $\delta$ CoV .....	4
<b>Figura 2.</b> Civeta de las palmeras ( <i>Paguma larvata</i> ), hospedador intermediario del SARS-CoV.....	6
<b>Figura 3.</b> Dromedario ( <i>Camelus dromedarius</i> ), hospedador intermediario del MERS-CoV .....	6
<b>Figura 4.</b> SARS-CoV-2 observado a través del microscopio electrónico.....	10
<b>Figura 5.</b> Organización de los genes en el genoma del SARS-CoV-2.....	11
<b>Figura 6.</b> Representación esquemática de las 4 proteínas estructurales que conforman el SARS-COV-2: Proteína S, Proteína M, Proteína E y Proteína N.....	11
<b>Figura 7.</b> Mecanismo de entrada y replicación del SARS-CoV-2.....	13
<b>Figura 8.</b> Ejemplo de búsqueda bibliográfica.....	20
<b>Figura 9.</b> Gráfico de sectores sobre las bases de datos empleadas en relación al número de artículos totales.....	23
<b>Figura 10.</b> Gráfica comparativa de la identidad de nucleótidos del genoma de SARS-CoV-2 con otros CoV.....	26
<b>Figura 11.</b> Estructura de la proteína S de SARS-CoV-2.....	26
<b>Figura 12.</b> Secuencias genómicas para el sitio de escisión de furina de SARS-CoV-2 y otros CoV .....	28
<b>Figura 13.</b> Pangolín malayo ( <i>Manis javanica</i> ).....	29
<b>Figura 14.</b> Visón alojado en jaula de granja peletera.....	32
<b>Figura 15.</b> Imagen histológica de pulmón de un visón adulto.....	33
<b>Figura 16.</b> Imagen histológica de la tráquea de un gato 3 a los 3 días post-infección.....	36

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Cronograma empleado para la realización del Trabajo de Fin de Grado.....	21
<b>Tabla 2.</b> Estrategia de búsqueda empleada para la realización del Trabajo de Fin de Grado.....	22
<b>Tabla 3.</b> Porcentajes de similitud de la ACE2 de gato, pangolín malayo, perro y hurón con la ACE2 humana.....	37

## ABREVIATURAS

2019-nCoV	Nuevo Coronavirus de 2019
ECA2	Enzima convertidora de angiotensina 2
Ag-RDT	Test de detección rápida de antígenos
ARN	Ácido ribonucleico
ARNm	Ácido ribonucleico mensajero
ARNsg	Ácido ribonucleico subgenómico
ARNss	Ácido ribonucleico monocatenario
ARNss+	Ácido ribonucleico monocatenario de polaridad positiva
ARNss-	Ácido ribonucleico monocatenario de polaridad negativa
Bat-CoV-RaTG13	Coronavirus de murciélago RaTG13
BCoV	Coronavirus bovino
CCoV-I	Coronavirus entérico canino tipo I
CCoV-II	Coronavirus entérico canino tipo II
CDC	Centro Chino para el Control y la Prevención de Enfermedades
CoV	Coronavirus
COVID-19	Enfermedad por Coronavirus 2019
CRCoV	Coronavirus respiratorio canino
ECoV	Coronavirus entérico equino
ELISA	Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas
FCoV	Coronavirus entérico felino
FIPV	Virus de la peritonitis infecciosa felina
FRCoV	Coronavirus de hurón
COVID-19	Enfermedad por coronavirus 2019
HCoV	Coronavirus humano
IgG	Inmunoglobulinas G
IgM	Inmunoglobulinas M
IBV	Virus de la bronquitis infecciosa aviar
ICTV	Comité Internacional de Taxonomía de Virus
JCR	Journal Citation Report

kb	kilobases
MCV	Coronavirus de visón
MERS	Coronavirus del Síndrome Respiratorio de Oriente Medio
MHV	Virus de la hepatitis del ratón
NIAID	Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas
nsp	Proteínas no estructurales
OMS	Organización Mundial de la Salud
ORF	Marco de lectura abierto
S1	Subunidad 1
S2	Subunidad 2
SARS-CoV	Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo
SARS-CoV-2	Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo 2
SDRA	Síndrome de dificultad respiratoria aguda
Pangolín-CoV	Coronavirus de pangolín
PEDV	Virus de la Diarrea Epidémica Porcina
PIF	Peritonitis infecciosa felina
RbCoV	Coronavirus de conejo
RBD	Dominio de unión al receptor
RCoV	Coronavirus de rata
RE	Retículo endoplasmático
PCR	Reacción en Cadena de la Polimerasa
RT-PCR	Reacción en Cadena de la Polimerasa con Transcriptasa Inversa
RTC	Complejo Replicasa Transcriptasa
TCoV	Coronavirus del pavo
TGEV	Coronavirus de la Gastroenteritis Transmisible
TMPRSS2	Enzima proteasa transmembrana serina tipo II
$\alpha$ CoV	Alfacoronavirus
$\beta$ CoV	Betacoronavirus
$\gamma$ CoV	Gammacoronavirus
$\delta$ CoV	Deltacoronavirus



## **RESUMEN**

A finales de 2019, un nuevo coronavirus, denominado SARS-CoV-2, fue identificado en una región de China a partir de la cual se propagó rápidamente a nivel mundial. Éste, es el responsable de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), la cual ha generado graves problemas de salud pública en todo el planeta. Muchos coronavirus ya estudiados con anterioridad son capaces de saltar la barrera entre especies y propagarse de animales a humanos, por ello, es importante investigar si el SARS-CoV-2 es uno de ellos. Actualmente, se barajan varias hipótesis sobre el origen del mismo, y una de ellas es su posible origen zoonótico con altas probabilidades de que murciélagos y pangolines estén implicados en el papel de hospedador natural y hospedador intermediario, respectivamente. Por otro lado, debido al contacto estrecho que poseen los humanos con otras especies animales domésticas, como son perros, gatos y mustélidos, también se ha estudiado en este trabajo su susceptibilidad al virus y, su posible transmisión a las personas.

Los datos obtenidos en esta revisión bibliográfica revelan que el genoma del SARS-CoV-2 comparte una similitud genómica del 96,2% con coronavirus de murciélago, y del 90,32% con coronavirus de pangolín, lo que muestra una relación muy próxima entre ellos y fortalece la hipótesis sobre su origen zoonótico. Los visones han resultado ser susceptibles a la infección por SARS-CoV-2, pudiendo transmitir el virus a los humanos. Se ha demostrado que perros, gatos y hurones son también susceptibles a SARS-CoV-2, pero no hay evidencias de transmisión a las personas.

**Palabras clave:** SARS-CoV-2, COVID-19, coronavirus, zoonosis, animales, hospedador natural, hospedador intermediario.

## **ABSTRACT**

At the end of 2019, a new coronavirus, called SARS-CoV-2, was identified in a region of China from which it spread rapidly globally. This is responsible for the coronavirus disease 2019 (COVID-19), which has generated serious public health problems throughout the planet. Many previously studied coronaviruses are capable of jumping the barrier between species and spreading from animals to humans, therefore, it is important to investigate whether SARS-CoV-2 is one of them. Currently, several hypotheses about its origin are being considered, and one of them is its possible zoonotic origin with high probabilities that bats and pangolins are involved in the role of natural host and intermediate host, respectively. On the other hand, due to the close contact that humans have with other domestic animal species, such as dogs, cats and mustelids, their susceptibility to the virus and its possible transmission to people have also been studied in this work.

The data obtained in this bibliographic review reveal that the SARS-CoV-2 genome shares a genomic similarity of 96.2% with bat coronavirus, and 90.32% with pangolin coronavirus, which shows a very close relationship between them and strengthens the hypothesis about their zoonotic origin. Minks have been found to be susceptible to SARS-CoV-2 infection, and can transmit the virus to humans. Dogs, cats, and ferrets have also been shown to be susceptible to SARS-CoV-2, but there is no evidence of human transmission.

**Key words:** SARS-CoV-2, COVID-19, coronavirus, zoonoses, animals, natural host, intermediate host.

## 1. INTRODUCCIÓN

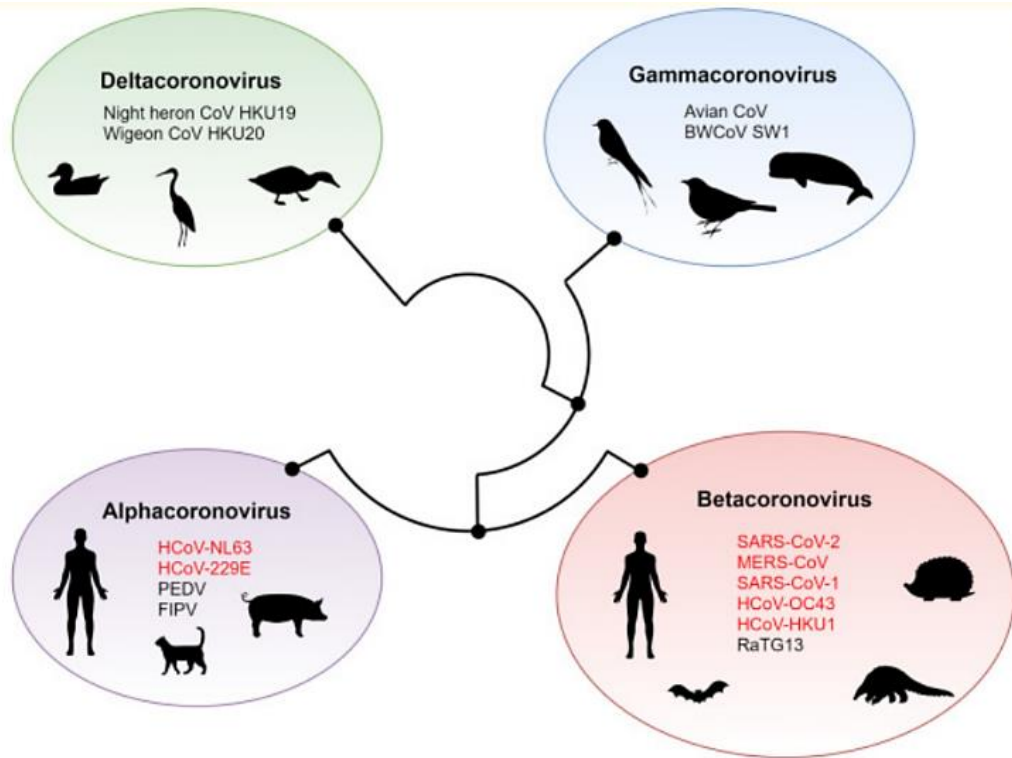
### 1.1. CORONAVIRUS ANIMALES

Los coronavirus (CoV) son un grupo de virus muy comunes en medicina humana y en medicina veterinaria ya que infectan tanto a seres humanos como a animales. Los CoV son virus de ARN con envuelta lipídica que causan enfermedades respiratorias y/o entéricas de carácter agudo o persistente, siendo menos frecuentes cuadros de tipo neurológico y sistémico (Abdel-Moneim y Abdelwhab, 2020; Alluwaimi et al., 2020; Masters, 2006).

El primer coronavirus conocido se aisló a partir de embriones de pollo en 1937, y desde entonces, se han hallado CoV en una amplia variedad de animales, incluidos animales de producción, salvajes y de compañía (Ludwig y Zarbock, 2020). Hasta 1960, los coronavirus fueron considerados exclusivamente como "patógenos respiratorios de las aves", y no fue hasta principios del siglo XXI cuando empezaron a considerarse como un problema grave para todo el sector veterinario. Por contra, para los epidemiólogos no parecían ser una potencial amenaza para la salud humana (Gilmudtinov et al., 2020).

Los CoV pertenecen al orden *Nidovirales*, suborden *Cornidovirineae*, y dentro de este, a la familia *Coronaviridae*. *Coronaviridae* posee la subfamilia *Orthocoronavirinae*, la cual incluye cuatro géneros: *Alphacoronavirus* ( $\alpha$ CoV), *Betacoronavirus* ( $\beta$ CoV), *Gammacoronavirus* ( $\gamma$ CoV) y *Deltacoronavirus* ( $\delta$ CoV) (Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV), 2020). Los *alfacoronavirus* y *betacoronavirus* infectan principalmente a mamíferos, mientras que los *gammacoronavirus* y *deltacoronavirus* infectan sobre todo a las aves (Helmy et al., 2020) (Figura 1).

Entre los animales de producción que pueden verse afectados por CoV se encuentran: suidos (coronavirus de la gastroenteritis transmisible (TGEV) y virus de la diarrea epidémica porcina (PEDV)), bovinos (Coronavirus bovino (BCoV)), pollos (Virus de la bronquitis infecciosa aviar (IBV)), pavos (Coronavirus del pavo (TCoV)), y mustélidos (Coronavirus de visión (MCV)), entre otros. (Ludwig y Zarbock, 2020). Muchos de estos virus poseen gran importancia dentro de la industria ganadera al causar mortalidades elevadas. Por ejemplo, en la industria avícola, el ya mencionado virus de la bronquitis infecciosa aviar (IBV), produce alteraciones respiratorias, infecciones urinarias y problemas reproductivos cuyas consecuencias suponen pérdidas económicas por disminución en la producción de huevos y mortalidad de los individuos (Tiwari et al., 2020).



**Figura 1.** Representación gráfica de las principales especies que se ven afectadas por  $\alpha$ CoV,  $\beta$ CoV,  $\gamma$ CoV y  $\delta$ CoV. Nota: Adaptado de "On the origin and evolution of SARS-CoV-2", por Singh y Yi, 2021, *Exp Mol Med*, 53, p.539. Copyright 2020 por Creative Commons.

Los animales de compañía susceptibles a enfermedades causadas por coronavirus son: cánidos (Coronavirus canino Tipo I y II (CCoV-I, CCoV-II); Coronavirus respiratorio canino (CRCoV)), félidos (Virus de la peritonitis infecciosa felina (FIPV); Coronavirus entérico felino (FECV)), mustélidos (Coronavirus de hurón (FRCoV)), y équidos (Coronavirus entérico equino (ECoV)) entre otros (Bonilauri y Rugna, 2021). Por ejemplo, el CCoV Tipo I y II de los cánidos causa una enfermedad gastrointestinal muy leve en cachorros; mientras que el CRCoV, causa síntomas respiratorios leves en caninos de cualquier edad. En los felinos, el FECV suele generar una enfermedad entérica leve, sin embargo, el virus puede sufrir una mutación convirtiéndose en el denominado FIPV. La mutación se produce durante la replicación en las células epiteliales digestivas y adquiere la capacidad de infectar a monocitos/macrófagos, provocando una enfermedad sistémica fatal denominada peritonitis infecciosa felina (PIF) (Bonilauri y Rugna, 2021).

Algunos animales de laboratorio también pueden verse afectados por CoV, como por ejemplo los roedores (Virus de la hepatitis del ratón (MHV), Coronavirus de rata (RCoV)) y los lagomorfos, como el conejo (RbCoV HKU14), causando principalmente hepatitis, enteritis e infecciones respiratorias (Decaro y Lorusso, 2020).

Aunque la literatura es más limitada, este tipo de virus también se ha detectado en la fauna salvaje, como por ejemplo en murciélagos, monos, serpientes, erizos, ranas, felinos salvajes, jirafas, pangolines, civetas, aves acuáticas y mamíferos marinos (Chu et al., 2011; Gilmutdinov et al., 2020; Monchatre-Leroy et al., 2017). Muchos de los coronavirus encontrados en estas especies no causan enfermedades graves en sus huéspedes, hecho que les permite ser endémicos en algunas poblaciones y pasar desapercibidos (Chu et al., 2011).

## **1.2. CORONAVIRUS ZONÓTICOS**

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS)(2020c), una zoonosis o enfermedad zoonótica se define como “cualquier infección que se transmite naturalmente de los animales vertebrados a los humanos”. Tanto las zoonosis emergentes como reemergentes son un reto constante para la sanidad mundial al generar epidemias con posible potencial pandémico. Se cree que aproximadamente el 75% de las enfermedades infecciosas emergentes humanas son de origen zoonótico y se relacionan directamente con fauna silvestre (El-Sayed y Kamel, 2021; Magwedere et al., 2012).

Los CoV son conocidos típicamente por su capacidad para mutar de forma rápida, alterar la salud del individuo y dar el salto hacia otras especies originando distintas situaciones epidemiológicas (Helmy et al., 2020). Son ejemplo de ello 6 coronavirus que se conocían antes de diciembre de 2019, capaces de infectar a humanos y causar patologías respiratorias. Cuatro de ellos (HCoV - OC43, HCoV - 229E, HCoV - NL63 y HKU1) son coronavirus endémicos en la población humana y causan principalmente infecciones leves en el tracto respiratorio superior. Los otros dos, de mayor gravedad y también de origen zoonótico, son el Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV) y el Coronavirus del Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) (Hasöksüz et al., 2020). El SARS - CoV se identificó en China durante 2002 y se extendió por 30 países, afectando a 79.000 personas con una mortalidad del 9,5%. Diez años después apareció el MERS-CoV en los países de Oriente Medio con una tasa de mortalidad del 34% (Umakanthan et al., 2020). Tanto SARS-CoV como MERS-CoV proceden de cepas de virus

de murciélago (*Rhinolophus affinis*) y para poder infectar al ser humano necesitaron pasar previamente por un hospedador intermediario, siendo la civeta de las palmeras (*Paguma larvata*) (Figura 2) en el caso del SARS-CoV y el dromedario (*Camelus dromedarius*) (Figura 3) en el caso del MERS-CoV (Ruiz y Jiménez-Valera, 2020)



**Figura 2.** Civeta de las palmeras (*Paguma larvata*), hospedador intermediario del SARS-CoV. Nota: Extraído de *Nature Picture Library*



**Figura 3.** Dromedario (*Camelus dromedarius*), hospedador intermediario del MERS-CoV. Nota: Extraído de *Nature Picture Library*

En la actualidad, un nuevo coronavirus de origen todavía incierto amenaza la salud pública de todo el mundo (Lu et al., 2020). Este, conocido como Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo - 2 (SARS-CoV-2), es el causante del tercer brote de coronavirus letal en las últimas dos décadas (Dhama et al., 2020). El SARS-CoV-2, surgido en China en 2019, produce la Enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19 (*Corona, Virus, Disease – 2019*)), y es el responsable de la pandemia actual (Lai et al., 2020), que, hasta la fecha, ha logrado extenderse a 192 países produciendo más de 170 millones de casos y más de 3 millones de muertes humanas (Johns Hopkins Coronavirus Resource Center, 2021).

A día de hoy, la OMS investiga los orígenes del SARS-CoV-2 para conocer cómo llegó a la población humana. En marzo de este mismo año (2021) publicó un informe en el que se barajan

4 posibles escenarios clasificados de muy probable a extremadamente improbable: 1) origen animal con transmisión al ser humano a través de un hospedador intermediario, 2) introducción zoonótica directa desde un hospedador natural 3) introducción a través de la cadena de frío / alimentaria (por productos contaminados) y 4) introducción resultante de un accidente de laboratorio (OMS, 2021). La primera hipótesis considera que la transmisión del SARS-CoV-2 a los humanos tenga su foco en un mercado de mariscos y animales en Wuhan (China), siendo los murciélagos (*Rhinolophus* spp.) y los pangolines malayos (*Manis javanica*) las especies zoonóticas más sospechosas (Gaudreault et al., 2020; Q. Li et al., 2020; P. Zhou et al., 2020). Así pues, el presente trabajo tratará de mostrar los conocimientos más actuales sobre esta posible hipótesis, además de investigar la susceptibilidad al SARS-CoV-2 en otras especies de animales.

### **1.3. CORONAVIRUS ACTUAL: EL NUEVO SARS-CoV-2**

#### **1.3.1. INICIO DE LA PANDEMIA**

A finales de diciembre de 2019, la Organización Mundial de la Salud fue informada por las autoridades chinas sobre casos de neumonía de etiología desconocida. Los individuos mostraban sobre todo síntomas clínicos de tos seca, disnea y fiebre, mientras que otros ingresaban rápidamente por presentar un síndrome de dificultad respiratoria aguda (Lotfi et al., 2020; P. Zhou et al., 2020).

El primer paciente con neumonía de origen indeterminado fue identificado el 8 de diciembre de 2019 y provenía del mercado de mariscos del sur de Wuhan (China). Inicialmente, también otros pacientes estaban vinculados al mismo mercado, en cual se además de mariscos, también se vendía animales vivos como aves de corral, erizos, serpientes, marmotas, etc. (N. Chen et al., 2020; Sohrabi et al., 2020; Xiao et al., 2021). Dicho mercado se cerró el 1 de enero de 2020 tras la alerta epidemiológica anunciada por la autoridad sanitaria local en vistas de que los casos aumentaban progresivamente (Wu et al., 2020).

No fue hasta el 7 de enero de 2020, cuando el Centro Chino para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) logró identificar a partir de una muestra faríngea un coronavirus previamente desconocido, el cual se denominó provisionalmente por la OMS como 2019-nCoV, es decir, nuevo (n) coronavirus (CoV) de 2019. Poco después, el Comité de Emergencias del Reglamento Sanitario Internacional declaró que la epidemia por síndrome respiratorio agudo severo estaba generada por un coronavirus (Sohrabi et al., 2020; Zhou et al., 2020). El nuevo coronavirus fue denominado por el ICTV como SARS-CoV-2 para distinguirlo del SARS-CoV de

2002, razón por la cual éste último sea llamado en ocasiones como SARS-CoV-1 (Ludwig y Zarbock, 2020; van Doremalen et al., 2020).

La situación a principios de año empezaba a ser una emergencia importante ya que la enfermedad se iba propagando rápida y globalmente. A pesar de los esfuerzos por contener la COVID-19 en China, el virus se extendió a Tailandia, Japón, Corea del Sur, Singapur e Irán en los primeros meses (Ludwig y Zarbock, 2020; Umakanthan et al., 2020). A esto le siguió una amplia difusión viral por todo el mundo, incluidos España, Italia, EE. UU., Emiratos Árabes y Reino Unido; hecho que obligó a implantar muchos procedimientos de cuarentena y vigilancia estrictos a escala global (Umakanthan et al., 2020). El estado de pandemia generada por el SARS-CoV-2 fue reconocido por la OMS el 11 de marzo de 2020, y hasta tal fecha, se habían confirmado 118.629 casos de COVID-19 y 4.292 muertes, de las cuales, 3.161 fueron reportadas en China, 631 en Italia, 291 en Irán, 60 en Corea del Sur y 35 en España, entre otras (OMS, 2020a).

### 1.3.2. ENFERMEDAD COVID-19

Como se ha indicado en el apartado anterior, el SARS-CoV-2 es el nuevo coronavirus causante de la enfermedad COVID-19. Al igual que otros virus respiratorios, éste se transmite por contacto directo, a través de gotitas respiratorias ( $>5 \mu\text{m}$ ) y / o aerosoles ( $<5 \mu\text{m}$ ) o por contacto indirecto, a través de fómites y superficies en donde el virus permanece viable durante cierto tiempo (Ruiz y Jiménez-Valera, 2020).

La COVID-19 comienza con síntomas similares a los de la gripe que incluyen fiebre, malestar y tos, siendo también frecuente disnea, fatiga y cefalea (Ludwig y Zarbock, 2020). El tiempo medio desde la exposición al SARS-CoV-2 y la aparición de los primeros síntomas varía entre 5,6 y 6,7 días, aunque puede ser de hasta 14 días (OMS, 2020b). Si el curso de la enfermedad empeora suele observarse neumonía, insuficiencia respiratoria, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), shock séptico y/o coagulación intravascular diseminada (Hu et al., 2021; Xu et al., 2020). Los cuadros más graves se dan sobre todo en personas de edad avanzada, inmunodeprimidas o con comorbilidades como hipertensión, diabetes, asma o enfermedades cardiovasculares (Dhama et al., 2020; Wiersinga et al., 2020).

Para su diagnóstico, dos pruebas de detección de infección activa son las más empleadas en la actualidad: la RT-PCR (*Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*), y la prueba de detección de antígenos (*Antigen Rapid Diagnostic Test (Ag-RDT)*) (Ministerio de Sanidad, 2021).

Los hallazgos clínicos, las pruebas laboratoriales y las pruebas de imagen (radiografía, tomografía computarizada y ecografía) también pueden servir a la hora de realizar un diagnóstico presuntivo o para evaluar la progresión de la enfermedad (Pascarella et al., 2020).

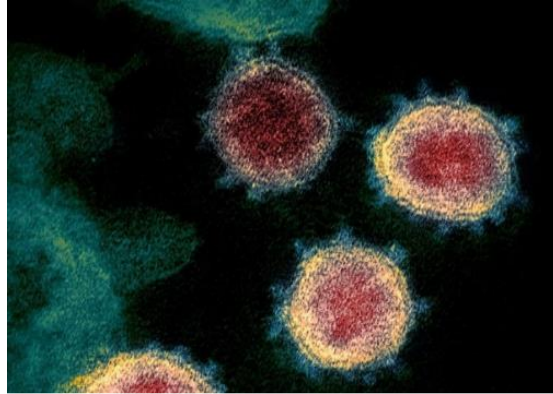
Hasta la fecha, no existe una única terapia antiviral eficaz contra el nuevo coronavirus, por ello, el tratamiento de la enfermedad es principalmente sintomático. Para ello, existe diversa variedad de opciones terapéuticas disponibles que incluyen medicamentos antivirales (p. ej., Remdesivir), anticuerpos monoclonales anti-SARS-CoV-2 (p. ej., Bamlanivimab / etesevimab, casirivimab / imdevimab), medicamentos antiinflamatorios (p. ej., Dexametasona) y agentes inmunomoduladores (p. ej., baricitinib, tocilizumab) (Casella et al., 2021).

El diagnóstico temprano, el aislamiento inmediato del paciente y los elementos de protección para prevenir la infección siguen siendo medidas fundamentales para frenar la actual pandemia (Pascarella et al., 2020). Recientemente se está llevando a cabo la vacunación contra la COVID-19, siendo el método de elección por seguridad y eficacia a la hora de prevenir la muerte por esta enfermedad (Mishra y Tripathi, 2021). El desarrollo de vacunas es una estrategia crucial a la hora de prevenir enfermedades infecciosas, como así lo demuestran otras vacunas utilizadas en el pasado contra enfermedades como la viruela y la poliomielitis, las cuales han podido ser erradicadas (Safar et al., 2020). A día de hoy, las vacunas empleadas frente a la COVID-19 son vacunas de ARNm, un tipo de vacunas que también fueron empleadas para el control de enfermedades tan importantes como la Rabia, el Zika, y la Influenza (Abbasi, 2020).

### 1.3.3. ESTRUCTURA VIRAL

Como se ha descrito anteriormente, el SARS-CoV-2 se engloba dentro de la familia de los coronavirus. Conocer las características microbiológicas del virus facilitará posteriormente la comprensión de los hallazgos que sustentan la idea de que se trate de un virus zoonótico.

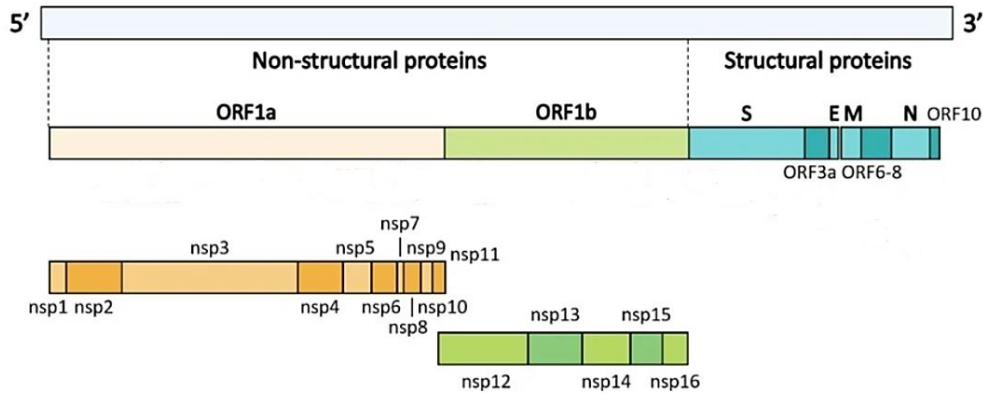
Los coronavirus son partículas simétricas icosaédricas con envoltura lipídica y relativamente grandes, de aproximadamente 80–120nm de diámetro (Masters, 2006). La palabra “corona”, en latín *corona*, se atribuyó al virus debido a la presencia de proyecciones puntiagudas en su envoltura, las cuales le proporcionan la forma característica de corona real como se puede apreciar en la Figura 4 (Weiss y Navas-Martin, 2005).



**Figura 4.** SARS-CoV-2 observado a través del microscopio electrónico. Se observan 4 partículas víricas con proyecciones puntiagudas en su superficie similares a las de una corona real. Nota: *National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)* (2020).

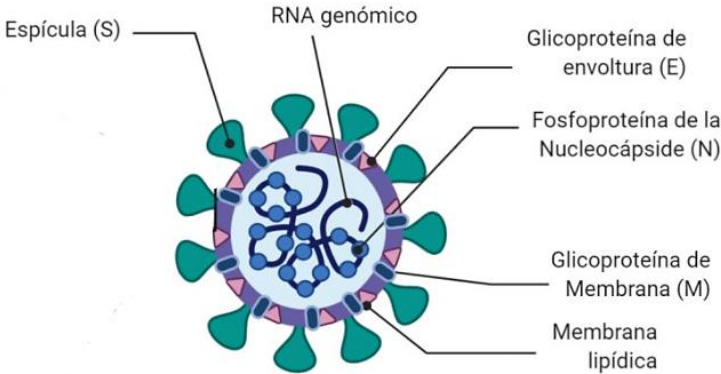
Los coronavirus están formados por una sola molécula de ARN monocatenario (ARNss), lineal, no segmentada y de polaridad positiva, es decir, su secuencia de bases de ARN sigue una orientación 5' → 3' (Masters, 2006; Murray et al., 2015; Wang et al., 2020). Con una longitud de 26,4 a 31,7kb, el genoma de los CoV es el genoma de ARN más grande de todos los virus de ARN conocidos (Ludwig y Zarbock, 2020). Su función es actuar primero como un ARNm que se traduce en una gran poliproteína replicasa para después servir como guía en la replicación y la transcripción. Posteriormente, el genoma juega un papel importante en el ensamblaje de los nuevos viriones al incorporar los genomas a la progenie (Masters, 2006).

El genoma del SARS-CoV-2 es de aproximadamente 29,9kb y tiene 14 marcos de lectura abiertos (ORF (*Open Reading Frames*)) que codifican información para las proteínas estructurales y no estructurales (Figura 5). En el extremo 5' del genoma, hay dos ORF (ORF-1a y ORF-1b) que codifican dos tramos largos de poli-proteínas, pp-1a y pp-1ab, las cuales codifican información para las 16 proteínas no estructurales (nsp1-16). Estas proteínas participan en la replicación, la traducción, la supresión de la respuesta inmune y la estabilización del ARN (Ahmad et al., 2020; Su et al., 2016). Entre ellas, una proteína fundamental a destacar es la nsp12, también conocida como la ARN polimerasa dependiente de ARN o RdRp, principal implicada en la replicación y transcripción del genoma (Ahmad et al., 2020). La alta tasa de mutación de los CoV es debido a su RdRp propenso a errores durante la replicación de la información genética. Este hecho ha contribuido a que haya una gran diversidad de CoV en la naturaleza, lo que permite que estos virus infecten numerosas especies (Ludwig y Zarbock, 2020).



**Figura 5.** Organización de los genes en el genoma del SARS-CoV-2. Nota: Adaptado de “*Genomic and phylogenetic analyses of SARS-CoV-2 strains isolated in the city of Gwangju, South Korea*”, por Lee et al., 2020, *Microbiology*, p.22, Copyright 2020 por Creative Commons.

El extremo 3' del genoma codifica información para 4 proteínas estructurales y 8 accesorias (3a, 3b, p6, 7a, 7b, 8b, 9b y orf14). Las proteínas estructurales son: Proteínas de espícula (S), de envoltura (E), de matriz (M) y de nucleocápside (N) (Figura 6), las cuales se detallan a continuación.



**Figura 6.** Representación esquemática de las 4 proteínas estructurales que conforman el SARS-COV-2: Proteína S, Proteína M, Proteína E y Proteína N. Nota: Adaptado de: “*Features, evaluation and treatment coronavirus (COVID-19)*” por Cascella et al. 2021, *StatPearls*, 154. Copyright 2021 por StatPearls Publishing LLC.

La proteína N es una proteína altamente inmunogénica que forma la nucleocápside y tiene como función unirse al genoma del ARN viral. Esta proteína facilita la replicación viral dentro de las células del hospedador interactuando con el material genético viral durante la replicación para formar el virión. Además, también se ha visto que se asocia junto a nsp3 (proteína no estructural 3) para participar en la transcripción y el empaquetado de la nucleocápside. La nucleocápside adopta una estructura helicoidal y está protegida por la

envoltura, en la cual se insertan las proteínas virales S, E y M (Fehr & Perlman, 2015; Galanopoulos et al., 2020; Masters, 2006; M.-Y. Wang et al., 2020).

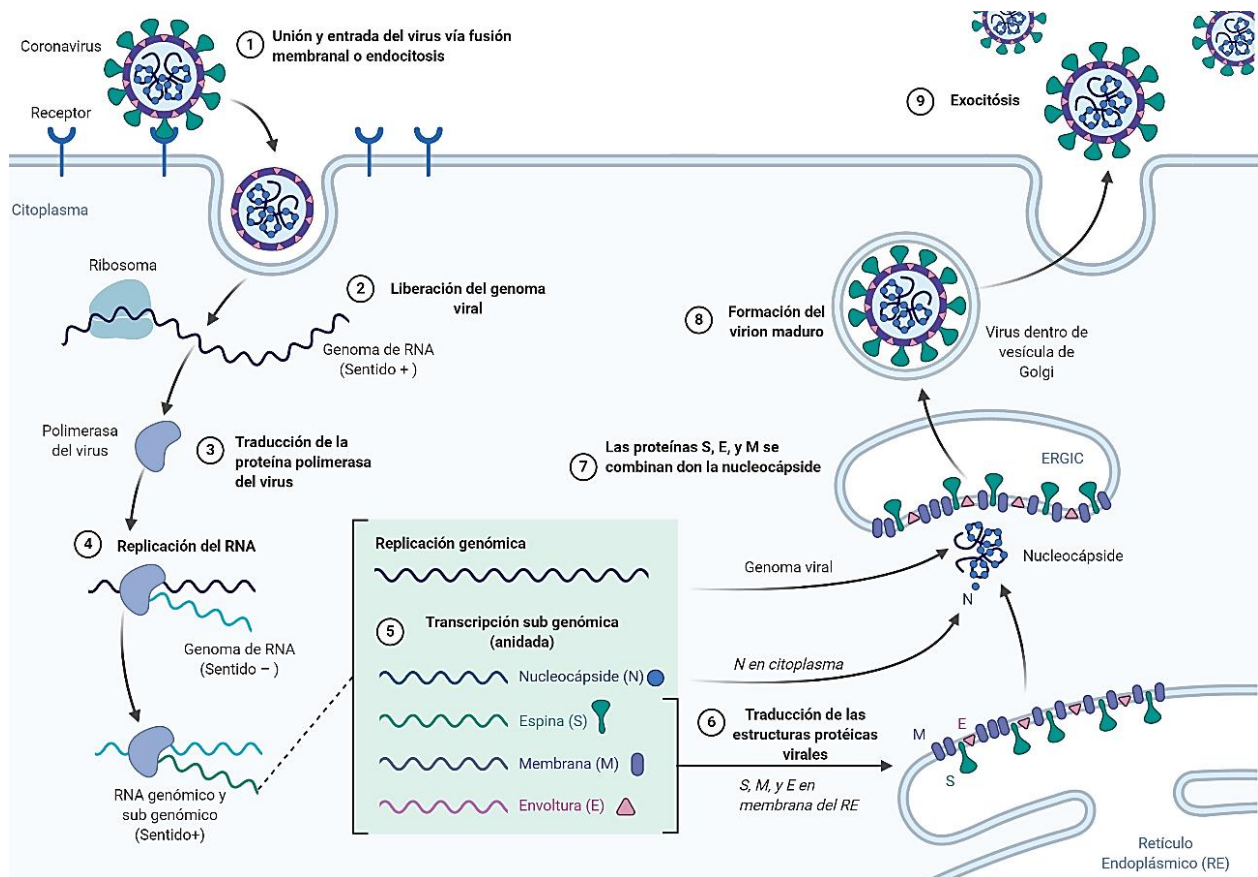
La proteína S, también llamada proteína de pico, de espícula o “Spike” en inglés, es una glicoproteína transmembrana de gran tamaño que forma los picos externos característicos de los coronavirus. Esta glicoproteína posee dos subunidades funcionales: la subunidad 1 (S1), que se localiza periféricamente y su función es unirse al receptor de la célula del hospedador; y la subunidad 2 (S2), de extensión transmembrana cuya función es llevar a cabo la fusión de membranas entre el virus y la célula del hospedador (Fehr y Perlman, 2015; Wang et al., 2020; Wu et al., 2020). La subunidad S1 contiene el dominio de unión al receptor (RBD), que reconoce de manera específica al receptor necesario para entrar dentro de la célula del organismo, este es, el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) (A. Wu et al., 2020). ECA2 está presente en la mayoría de los tejidos y su función principal es degradar la angiotensina II, una molécula con potente acción vasoconstrictora. ECA2 se expresa en la mayoría de los tejidos del organismo, pero más aún, en la superficie de los neumocitos tipo I y tipo II, en los enterocitos del intestino delgado y en los vasos sanguíneos. Estas localizaciones del receptor ECA2 explica el tropismo tisular del virus hacia el pulmón, el intestino delgado y el corazón. (Hasöksüz et al., 2020; Raskin, 2020)

La proteína M es la proteína estructural predominante que está incrustada en la envoltura a través de varios dominios transmembrana (Maier et al., 2015). El dominio exterior se ve involucrado en el tropismo de los órganos a infectar y en la capacidad de inducir interferón (IFN), una citoquina importante que ejerce efectos inmunomoduladores sobre células como macrófagos, linfocitos T y B y células NK (Alzamora et al., 2007). Además, esta proteína participa en la fijación de la nucleocápside a la membrana de estructuras internas y es la responsable del transporte transmembrana de nutrientes, la formación de la envoltura y la liberación de la nueva partícula viral (V'kovski et al., 2021; A. Wu et al., 2020).

La proteína E es la más pequeña de las proteínas estructurales y la que se encuentra en menor cantidad en la envoltura del virus, no obstante, durante la etapa de replicación vírica se expresa en cantidades considerables dentro de la célula infectada (Hasöksüz et al., 2020; Schoeman & Fielding, 2019). Esta proteína participa sobre todo en la etapa de ensamblaje y liberación del virus (Pastrian-Soto, 2020).

### 1.3.4. CICLO DE REPLICACIÓN Y MECANISMO DE PATOGENESIS

En una etapa temprana del contagio, el SARS-CoV-2 llega a las células del epitelio respiratorio, donde empieza el ciclo de replicación (Wiersinga et al., 2020). La unión de la proteína S al receptor ECA2 del huésped es un paso crítico para la entrada celular por endocitosis (Figura 7) (Meyerowitz et al., 2021). Para que el material genético vírico pueda liberarse al citoplasma, la proteína S se escinde en las dos subunidades. La primera escisión, denominada "cebado", genera las subunidades S1 y S2. La segunda escisión ocurre dentro de S2 y se libera el extremo de un péptido de fusión ubicado en la subunidad S2. Estas dos escisiones proteolíticas estén catalizadas, respectivamente, por una enzima furina y otras proteasas como TMPRSS2 (proteasa transmembrana serina tipo II (TMPRSS2) (Hoffmann et al., 2020). Así pues, la subunidad S1 (dominio RBD) interactúa con el receptor celular ECA2, y la subunidad S2 promueve la fusión de las dos bicapas lipídicas permitiendo que la nucleocápside quede libre en el citoplasma celular (Kirtipal et al., 2020).



**Figura 7.** Mecanismo de entrada y replicación del SARS-CoV-2. Nota: Adaptado de: "Features, evaluation and treatment coronavirus (COVID-19)" por Cascella et al.2021, StatPearls, 159. Copyright 2021 por StatPearls Publishing LLC.

Una vez completado el ingreso, la nucleocápside del virus se libera permitiendo la salida del ARN genómico viral. Esta secuencia de RNA empieza a ser traducida por los ribosomas de la célula del hospedador dando lugar a 2 poli-proteínas, la 1a y la 1ab, que posteriormente sufren un proceso de proteólisis para dar lugar a las 16 proteínas no estructurales del virus. Estas proteínas son fundamentales para obtener el complejo replicasa transcriptasa (RTC), el cual empieza la lectura de la hebra de ARN positiva propia del virus (Kirtipal et al., 2020; Pastrian-Soto, 2020). Llegados a este punto, por un lado tendremos la replicación de más material genético y por otro, tendremos la traducción dando lugar a subgenomas (ARNsg), es decir, fragmentos más pequeños de ARN que codifican para la elaboración de las proteínas estructurales (Kirtipal et al., 2020).

En la replicación, el ARN monocatenario de polaridad positiva (ARNss+) actúa de molde para sintetizar en primer lugar una copia de ARN monocatenario de polaridad negativa (ARNss-). El complejo RTC, gracias a su actividad enzimática replicativa, crea nuevamente una copia del genoma ARNss+ original del virus a partir del molde de ARNss-. Estas hebras de ARN recién sintetizadas actuarán como genoma para la nueva progenie viral generada (Kirtipal et al., 2020).

Mientras, en la traducción se van elaborando las nuevas proteínas estructurales a partir de los ARNsg. Por una parte, la proteína N se dirige hacia el RNA genómico viral recién sintetizado para formar la nucleocápside de los futuros viriones. Por otra parte, las proteínas estructurales (S), (M) y (E) son procesadas en el retículo endoplasmático (RE) y posteriormente transportadas al aparato de Golgi, donde serán ensambladas junto con la nucleocápside y el ARN para formar nuevas partículas víricas. Estas últimas serán transportadas en forma de vesículas hacia la membrana plasmática celular, produciéndose así la liberación del virus por exocitosis y también la muerte de celular (Kirtipal et al., 2020; X. Li et al., 2020; V'kovski et al., 2021).

Con el tiempo, el virus se extiende hacia el tracto respiratorio inferior invadiendo los neumocitos tipo II (Parasher, 2020; Ruiz y Jiménez-Valera, 2020). La replicación masiva viral da lugar a procesos inflamatorios que incluyen edema, degeneración y cambios necróticos. Estos procesos se deben sobre todo a la acción de las citoquinas pro-inflamatorias, que contribuyen a la patogénesis pulmonar, la presentación de hipoxia y a la respuesta inmunitaria masiva (Kirtipal et al., 2020). El estado de inflamación favorece la acumulación de radicales libres de oxígeno, la acumulación de ácido láctico, cambios en el pH intracelular, cambios electrolíticos y en definitiva, agravamiento del daño celular (Azer, 2020). En consecuencia, la célula sufre una

apoptosis y libera nuevas partículas víricas que luego infectan a los neumocitos tipo II adyacentes de igual manera. Cabe recordar que tanto los neumocitos tipo I como los tipo II poseen un papel clave en la función alveolar, los primeros son más abundantes y ejercen función estructural, mientras que los segundos producen el surfactante pulmonar, el cual disminuye la tensión superficial de los alvéolos evitando que colapsen (Asenjo & Pinto, 2017; Ventrice et al., 2007). La lesión constante causada por las células inflamatorias secuestradas y la replicación viral conducen finalmente a la pérdida tanto de neumocitos de tipo I como de tipo II, originando un daño alveolar difuso que da lugar a un SDRA (Parasher, 2020).

Una vez conocidas todas las características de este nuevo virus y su relación con otros de su misma familia, se procede a estudiar su origen y las posibles causas de su aparición. Por otro lado, en base a las sospechas de que SARS-CoV-2 provenga de una fuente animal, se procede a investigar si perros, gatos y mustélidos pueden infectarse y transmitir el virus a los seres humanos.



## **2. OBJETIVOS**

Los objetivos del presente trabajo son:

- 1) Investigar y exponer los conocimientos más recientes sobre la principal hipótesis del origen del SARS-CoV-2, es decir, su posible origen zoonótico. Para ello, la revisión bibliográfica se ha centrado especialmente en las especies potenciales más sospechosas: el murciélago y el pangolín malayo.
- 2) Estudiar la susceptibilidad de otras especies animales al SARS-CoV-2, en especial, visones y carnívoros domésticos (perro, gato y hurón) y valorar si pueden ser una posible fuente de zoonosis.
- 3) Destacar el papel del veterinario como figura vital en la prevención y control de las enfermedades zoonóticas.



### 3. MATERIALES Y MÉTODOS

#### 3.1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE LA INFORMACIÓN

Para la realización de la presente revisión bibliográfica se han empleado los siguientes recursos bibliográficos:

Por un lado, se han utilizado los principales buscadores de artículos científicos como son PubMed, ScienceDirect y Google Scholar, donde se han encontrado artículos y revisiones publicados en revistas de prestigio como por ejemplo *Journal of Medical Virology*, *The Lancet Infectious Diseases*, *Virology Journal*, *Science*, o *Nature*, entre otras. La búsqueda de artículos se llevó a cabo combinando las palabras clave que se detallan en el siguiente apartado junto con los operadores booleanos “AND”, para indicar que ambos términos deben aparecer en la búsqueda, y “OR”, para indicar que puede aparecer o no. Mediante este método, se limitó la búsqueda empleando los mismos filtros automáticos que ofrece cada base de datos para obtener la información simplificada y facilitar la realización de esta revisión.

Por otro lado, se ha hecho uso de las páginas web de organizaciones sanitarias de referencia mundial, como es la Organización Mundial de la Salud (OMS), y de organismos a nivel nacional, como es el Ministerio de Sanidad, con el fin de obtener datos lo más actualizados posible sobre el número de casos por COVID-19 y otras informaciones relevantes de la actual pandemia.

Para la búsqueda de artículos en las bases de datos anteriormente expuestas, los principales conceptos de búsqueda seleccionados fueron: “SARS-CoV-2”, “COVID-19”, y “Coronavirus”. Teniendo en cuenta el tema del trabajo, los conceptos de búsqueda clave fueron: “Origin”, “Zoonosis”, “Reservoir”, “Bats”, “Pangolins”, “Transmission”, “Susceptibility”, “Domestic animals”, “Pets”, “Cats”, “Dogs”, “Ferrets”, “Minks”. En la Figura 8 se muestra un ejemplo de búsqueda en la base de datos de PubMed.

PubMed.gov

Pangolins AND SARS-CoV-2

Advanced Create alert Create RSS User Guide

Save Email Send to Sorted by: Best match Display options

MY NCBI FILTERS 193 results

RESULTS BY YEAR

2019 2021

TEXT AVAILABILITY

Abstract

Free full text

Full text

ARTICLE ATTRIBUTE

1 Isolation of **SARS-CoV-2**-related coronavirus from Malayan **pangolins**.  
 Xiao K, Zhai J, Feng Y, Zhou N, Zhang X, Zou JJ, Li N, Guo Y, Li X, Shen X, Zhang Z, Shu F, Huang W, Li Y, Zhang Z, Chen RA, Wu YJ, Peng SM, Huang M, Xie WJ, Cai QH, Hou FH, Chen W, Xiao L, Shen Y.  
 Nature. 2020 Jul;583(7815):286-289. doi: 10.1038/s41586-020-2313-x. Epub 2020 May 7.  
 PMID: 32380510  
 Infected **pangolins** showed clinical signs and histological changes, and circulating antibodies against **pangolin-CoV** reacted with the S protein of **SARS-CoV-2**. The isolation of a coronavirus from **pangolins** that is closely related to ...

2 Identifying **SARS-CoV-2**-related coronaviruses in Malayan **pangolins**.  
 Lam TT, Jia N, Zhang YW, Shum MH, Jiang JF, Zhu HC, Tong YG, Shi YX, Ni XB, Liao YS, Li WJ, Jiang BG, Wei W, Yuan TT, Zheng K, Cui XM, Li J, Pei GQ, Qiang X, Cheung WY, Li LF, Sun FF, Qin S, Huang JC, Leung GM, Holmes EC, Hu YL, Guan Y, Cao WC.  
 Nature. 2020 Jul;583(7815):282-285. doi: 10.1038/s41586-020-2169-0. Epub 2020 Mar 26.  
 PMID: 32218527  
 Here we report the identification of **SARS-CoV-2**-related coronaviruses in Malayan **pangolins** (Manis

**Figura 8.** Ejemplo de búsqueda bibliográfica en PubMed. Los conceptos de búsqueda fueron “SARS-CoV-2” y “pangolins”. Nota: Elaboración propia

### 3.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

#### Criterios de inclusión:

- 1) Artículos publicados en revistas especializadas relacionados con el SARS-CoV-2, SARS-CoV y MERS-CoV.
- 2) Artículos publicados en inglés o español.
- 3) Artículos publicados en revistas indexadas en “*Journal Citation Report*” (JCR)
- 4) Guías, informes y trabajos cuyos títulos y temática posean relación con el ámbito de estudio de esta revisión.
- 5) Artículos y otros documentos publicados dentro del periodo de búsqueda seleccionado.

#### Criterios de exclusión:

- 1) Artículos con temática distinta a la del presente trabajo.
- 2) Artículos en lenguas distintas al inglés o español.
- 3) Artículos publicados en revistas no indexadas en “*Journal Citation Report*” (JCR).
- 4) Publicaciones con influencia política.
- 5) Artículos y otras publicaciones fuera del periodo de búsqueda seleccionado.

### 3.3. PLANIFICACIÓN Y ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN

El proceso de búsqueda de artículos y el análisis de los resultados se llevó a cabo entre el 1 de febrero de 2021 y el 31 de mayo de 2021, procurando obtener la información más reciente para la realización de este trabajo. Tras ejecutar la estrategia de búsqueda y aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron artículos mediante la lectura de títulos y resúmenes más relevantes y que trataban el tema objetivo de estudio, y de aquellos publicados a partir de diciembre de 2019 hasta la actualidad; no obstante, tal periodo de búsqueda fue ampliado hasta 2003 para obtener información sobre otros coronavirus humanos descubiertos con anterioridad. Posteriormente, la extracción de la información se realizó por medio de una lectura completa de la literatura con el fin de seleccionar los aspectos más relevantes de cada publicación. Por otro lado, para el tratamiento estadístico de los datos se utilizó Microsoft Excel.

A continuación, la Tabla 1 muestra el cronograma con las actividades realizadas para la elaboración de este trabajo según la semana de cada mes. De esta manera, se pretende reflejar de forma más visual la organización llevada a cabo entre los meses de febrero y mayo de 2021.

**Tabla 1.** Cronograma empleado para la realización del Trabajo de Fin de Grado.

Fuente: Elaboración propia.

MES	Febrero				Marzo				Abril				Mayo			
SEMANA	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Elección del tema																
Búsqueda masiva de información																
Elaboración de introducción																
Desarrollo de objetivos																
Elaboración de materiales y métodos																
Análisis y desarrollo de los resultados																
Elaboración discusiones y conclusiones																
Resumen y elaboración de la bibliografía																

Por último, en la Tabla 2, se detalla la estrategia de búsqueda llevada a cabo según cada apartado de resultados, indicando los conceptos de búsqueda empleados, los filtros aplicados, el número de artículos obtenidos en cada base de datos y el número de artículos seleccionados.

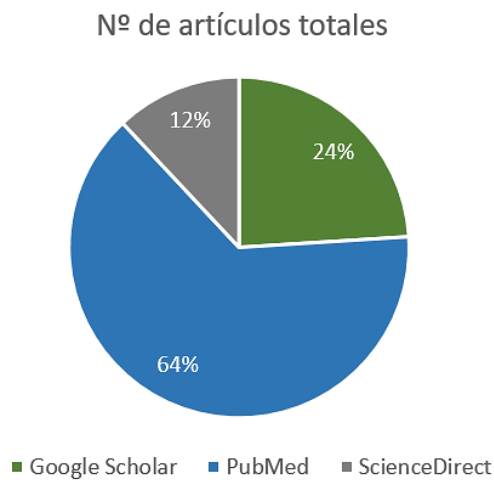
**Tabla 2.** Estrategia de búsqueda empleada para la realización del Trabajo de Fin de Grado. Fuente: Elaboración propia.

Resultados	Estrategia de búsqueda	Filtros empleados	Nº Artículos encontrados			Nº Artículos obtenidos	Nº Artículos seleccionados
			PubMed	Science-Direct	Google Scholar		
Artículos generales	<i>"Coronavirus" AND ("Zoonosis" OR "Reservoir")</i>	Inglés o español 2003-2021 Texto completo	+1000	+1000	+1000	17	13
Punto 4.2	<i>("SARS-CoV-2" OR "COVID-19") AND ("Origin" OR "Zoonosis" OR "Reservoir") AND "Bats"</i>	Inglés o español 2019-2021 Texto completo	210	198	323	15	9
Punto 4.3	<i>("SARS-CoV-2" OR "COVID-19") AND "Zoonosis" AND "Pangolins"</i>	Inglés o español 2019-2021 Texto completo	193	132	228	13	8
Punto 4.4	<i>("SARS-CoV-2" OR "COVID-19") AND ("Transmission" OR "Zoonosis" OR "Susceptibility") AND "Minks"</i>	Inglés o español 2019-2021 Texto completo	76	64	98	12	7
Punto 4.5	<i>("SARS-CoV-2" OR "COVID-19") AND ("Transmission" OR "Zoonosis" OR "Susceptibility") AND ("Domestic animals" OR "Pets" OR "Cats" OR "Dogs" OR "Ferrets")</i>	Inglés o español 2019-2021 Texto completo	325	289	451	22	13
<b>TOTAL:</b>						<b>79</b>	<b>50</b>

## 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 4.1. RESULTADOS BIBLIOGRÁFICOS Y BIBLIOMÉTRICOS

Tras una primera selección de publicaciones mediante la lectura de títulos y resúmenes, se obtuvieron un total de 79 artículos. Posteriormente, se realizó una selección de los mismos haciendo una lectura completa de cada uno. Un total de 29 artículos fueron descartados por poseer información poco consistente o menos actualizada, lo que llevó a seleccionar definitivamente un total de 50 artículos. De estos 50, 13 fueron utilizados para conocer aspectos generales relacionados con los coronavirus y su potencial zoonótico, 9 para investigar la hipótesis de que los murciélagos sean la especie de origen del SARS-CoV-2, 8 para conocer el papel de los pangolines como posibles hospedadores intermediarios, 7 para estudiar si los visones son susceptibles al nuevo coronavirus y en consecuencia, una posible fuente de zoonosis, y 13 para determinar si los carnívoros domésticos pueden ser susceptibles y transmisores del virus al ser humano. De todos los artículos seleccionados, la mayoría fueron obtenidos a través de la base de datos de PubMed (64%), seguido de Google Scholar (24%) y ScienceDirect (12%) (Figura 9).



**Figura 9.** Gráfico de sectores sobre las bases de datos empleadas en relación al número de artículos totales. El sector más amplio es ocupado por la base de datos PubMed (64%) en azul, seguida de Google Scholar (24%) en verde y ScienceDirect (12%) en gris. Nota: Elaboración propia.

En el Anexo I se muestran los artículos seleccionados para la elaboración del presente apartado.

## 4.2. PAPEL DE LOS MURCIÉLAGOS EN LOS ORÍGENES DEL SARS-CoV-2

Los murciélagos son un grupo de mamíferos muy reconocido que representa casi una cuarta parte de toda la diversidad de mamíferos terrestres. Estos, pertenecen al orden *Chiroptera* y se clasifican en dos subórdenes: *Yinpterochiroptera* y *Yangochiroptera* (Decaro y Lorusso, 2020). Se cree que los murciélagos albergan más virus zoonóticos y más virus totales por especie que los roedores, ya que son los hospedadores naturales de algunos virus como el virus de la Rabia, el virus del Ébola, el virus de Marburg, el virus de Hendra, el virus de Nipah y el coronavirus del SARS y del MERS (L. Chen et al., 2014; Platto et al., 2021).

Los murciélagos se reconocen por ser la especie predominante como reservorio de coronavirus, de hecho, más de 200 nuevos CoV han sido hallados hasta la fecha (L. Chen et al., 2014; Fan et al., 2019). Esta familia de virus infecta a más de 500 especies de quirópteros (orden que consta de más de 1000 especies de murciélagos), representando un importante reservorio para la evolución de CoV al posibilitar la recombinación de genomas virales en animales coinfectados por diferentes cepas (Sallard et al., 2021).

Las especies de murciélago pertenecientes a las familias *Hipposideridae* y *Rhinolophidae* son las principales portadoras del virus SARS-CoV y pueden encontrarse frecuentemente en zonas urbanas compartiendo espacio con la población humana (Fan et al., 2019). Los murciélagos tienden a volar hacia áreas ricas en insectos, como por ejemplo los mercados dónde se venden animales con fines alimenticios. En muchos de éstos, se tiene por costumbre sacrificar y trocear a los animales frente al cliente para demostrar que el producto ofrecido está lo más fresco posible (Ji et al., 2020). Esta costumbre fue la que inició el brote de SARS en el 2002, ya que solían venderse civetas enmascaradas en estos mercados. Similar situación ocurrió con el brote del MERS de 2012, ya que en los mercados de Arabia Saudí solía consumirse carne y leche de camello sin pasteurizar y, al estar infectados, supusieron una fuente de infección (Widagdo et al., 2019; Killerby et al., 2020).

Los hábitos y costumbres del humano con el entorno, como por ejemplo la intromisión de poblaciones humanas en zonas forestales y la crianza de animales silvestres para su posterior consumo, aumentan la superposición de ecosistemas entre humanos y animales brindando mayores oportunidades para que los virus crucen la barrera de especies (Li et al., 2020; Wang et al., 2020). Los hábitos culinarios de la población oriental implica el consumo de carne de animales silvestres debido a la creencia de que posee valor medicinal, de hecho, los murciélagos se incluyen en el ámbito de la Medicina Tradicional China (MTC) (Tiwari et al., 2020).

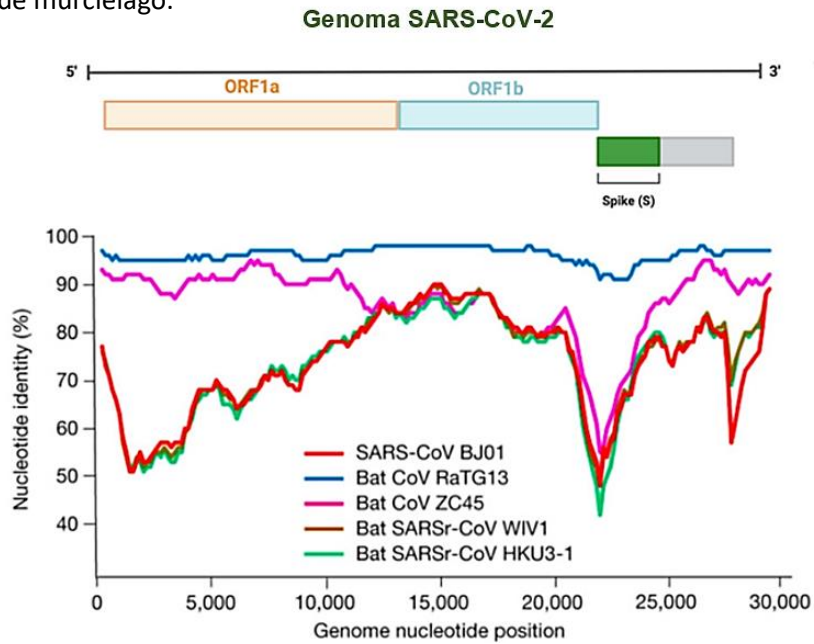
Puesto que el primer caso de COVID-19 se vinculó al mercado de mariscos de Wuhan, en el cual se vendía varios animales exóticos vivos, el conocimiento previo de que muchos coronavirus son de origen animal hizo plantear la posible transmisión zoonótica del SARS-CoV-2 en este lugar (Decaro et al., 2020). Sin embargo, un estudio muy reciente llevado a cabo por Xiao et al. (2021) destaca que no se vendieron murciélagos en dicho mercado.

A principios de 2020, los científicos hallaron la primera secuenciación genómica del nuevo coronavirus (Zhou et al., 2020). La secuenciación genómica implica revelar el orden de las bases presentes en todo el genoma de un organismo a fin identificarlo con precisión (Saraswathy & Ramalingam, 2011). En el caso del SARS-CoV y del MERS-CoV, este método fue bastante útil para dar con sus orígenes. Por ejemplo, la similitud del genoma del SARS con un coronavirus de murciélagos resultó ser de un 92% (Li, 2005), mientras que la similitud genómica con coronavirus de civetas resultó ser del 99,8% (Guan, 2003). Estas identidades genómicas revelaron una relación evidente entre murciélagos, civetas y humanos (Guan, 2003; W. Li, 2005).

Los investigadores compararon la secuencia genómica del nuevo coronavirus con la de otros coronavirus preexistentes para estudiar si había relación entre ellos. El genoma del SARS-CoV-2 resultó compartir una identidad en la secuencia de nucleótidos del 79,6% con el SARS-CoV y del 50% con MERS-CoV. (Zhou et al., 2020). Las identidades obtenidas fueron lo suficientemente distantes como para considerar que se trataba de un nuevo coronavirus. Para determinar su ubicación taxonómica dentro de la familia *Coronaviridae*, se compararon las secuencias de aminoácidos de la región del genoma (ORF1ab) con la de otros CoV. Los resultados mostraron una identidad del 94,4% entre el SARS-CoV y el nuevo coronavirus para dicha región, hecho que reveló que éste último, al igual que el SARS-CoV, pertenece al género *Betacoronavirus* subgénero *Sarbecovirus* (Zhou et al., 2020).

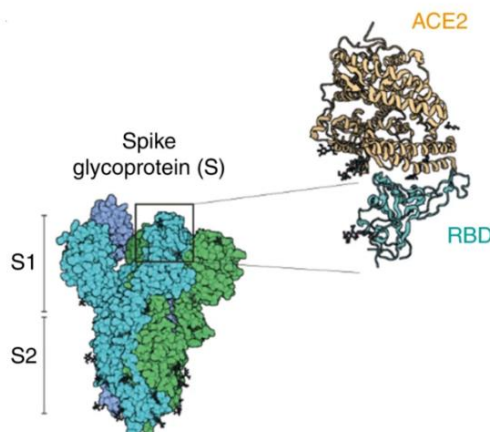
Por otro lado, el SARS-CoV-2 pareció poseer mayor similitud con otros coronavirus de origen animal, especialmente con el Bat-CoV-RaTG13 (coronavirus de murciélago (*Rhinolophus affinis*)), al coincidir la totalidad de su secuencia genómica en un 96,2%. Analizando el genoma por partes, la proteína S mostró una identidad en la secuencia de nucleótidos del 93,1% con Bat-CoV-RaTG13, siendo la de mayor identidad en comparación con otros coronavirus descritos, donde en general, fue menor al 75%. No obstante, esta región de Bat-CoV-RaTG13 es la parte del genoma que más diverge con la de SARS-CoV-2 (Sallard et al., 2021; P. Zhou et al., 2020). En la Figura 10 puede apreciarse cómo la línea azul superior perteneciente a Bat-CoV-RaTG13 posee

el mayor porcentaje de identidad de nucleótidos con SARS CoV-2 en comparación a otros coronavirus de murciélago.



**Figura 10.** Gráfica comparativa de la identidad de nucleótidos del genoma de SARS-CoV-2 con otros CoV. Nota: Adaptado de “A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin”, por Zhou et al., 2020, Nature, 579, p.270-273. Copyright 2020 por Creative Commons.

Cabe destacar que, las principales características genéticas encontradas en el genoma del SARS-CoV-2 son las mutaciones encontradas en el dominio de unión al receptor (RBD) (ubicado en la S1) y la inserción de varios aminoácidos en la zona que separa la región codificante de las dos subunidades de la proteína S (Andersen et al., 2020). Para mayor comprensión, se detalla la estructura de la proteína S de SARS-CoV-2 en la Figura 11.

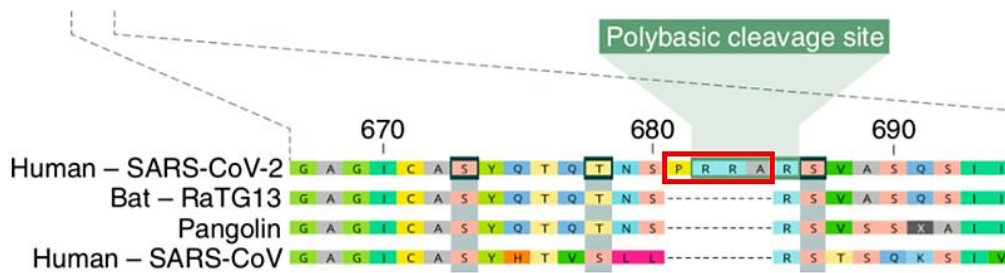


**Figura 11.** Estructura de la proteína S de SARS-CoV-2. La S1 (subunidad 1) se encuentra en la parte superior quedando más externamente mientras que la S2 (subunidad 2) se encuentra más interiorizada al estar en la parte inferior. Como se aprecia en la figura, S1 posee el RBD, región que contacta con el ECA2 celular. Nota: Adaptado de “Molecular interaction and inhibition of SARS-CoV-2 binding to the ECA2 receptor” por Yang et al., 2020, Nature Communications, 11, p.4541. Copyright 2020 por Creative Commons.

En lo que respecta al RBD, 6 aminoácidos son clave (L455, F486, Q493, S494, N501 y Y505) para la unión al receptor ECA2 humano (Andersen et al., 2020). El estudio llevado a cabo por Andersen et al. (2020) mostró que la secuencia genómica del RBD de Bat-CoV-RaTG13 sólo coincidía con SARS-CoV-2 en un aminoácido clave, el L455. El Anexo II detalla el aspecto en cuestión.

Este resultado parece indicar que Bat-CoV-RaTG13 no se une con mucha afinidad al receptor ECA2 humano empleado por el SARS-CoV-2 (Andersen et al., 2020). La alta afinidad por ECA2 es la que convierte al SARS-CoV-2 en altamente eficaz para infectar células humanas y así propagarse rápidamente por la población mundial, por tanto, si Bat-CoV-RaTG13 posiblemente no se une, es poco probable que el SARS-CoV-2 se haya transmitido directamente desde los murciélagos a los seres humanos. (Andersen et al., 2020). Aunque la hipótesis anterior no relacione a los murciélagos directamente con los humanos, no hay que olvidar que Bat-CoV-RaTG13 posee una elevada identidad genómica con SARS-CoV-2, lo que ha llevado a pensar que el nuevo coronavirus es una cepa recombinante de un coronavirus procedente de murciélago y de alguna otra especie que haya actuado como hospedador intermediario (do Vale et al., 2021). Esta es la segunda hipótesis que tiene en cuenta la OMS y quedará detallada en el siguiente apartado.

Con respecto a la inserción de aminoácidos en el gen S, el SARS-CoV-2 tiene una inserción única de cuatro aminoácidos entre los dominios S1 y S2 de la proteína S, que da lugar a un sitio de corte de tipo polibásico para la enzima furina no observado previamente en otros coronavirus del género *Sarbecovirus* (Andersen et al., 2020; H. Zhou et al., 2020). Tal región se conoce como sitio polibásico de escisión de la enzima furina o “*furin site*” en inglés, y se trata de una pequeña región de la proteína S que interacciona con la proteína furina. La furina es una proteína de membrana (proteasa) de las células humanas que favorece la infección al facilitar la fusión entre el virus y la célula y, por tanto, es en parte responsable de la capacidad infectiva del virus (Hoffmann et al., 2020; Xia et al., 2020). La expresión ubicua de furina en diferentes órganos y tejidos ha conferido al SARS-CoV-2 la capacidad de infectar órganos generalmente invulnerables a otros CoV, lo que explica el desarrollo de una infección sistémica (Hoffmann et al., 2020). La Figura 12 muestra cómo SARS-CoV-2 es el único con 4 aminoácidos adicionales en la región para la escisión de la enzima furina en comparación a otros coronavirus.



**Figura 12.** Secuencias genómicas para el sitio de escisión de furina de SARS-CoV-2 y otros CoV. El recuadro rojo indica la región en la que se ubican los 4 aminoácidos ( P R R A ) propios del SARS-CoV-2, que dan lugar a un sitio de tipo polibásico para la escisión de la enzima furina. Las líneas discontinuas indican la ausencia de estos cuatro aminoácidos en Bat-CoV-RaTG13, Pangolín-CoV y SARS-CoV. Nota: Adaptado de “*The proximal origin of SARS-CoV-2*” por Andersen et al., 2020, *Nature Medicine*, 26, p.450-452. Copyright 2020 por Creative Commons

Estos cuatro aminoácidos han sido denominados como P R R A (Prolina-Arginina-Arginina-Alanina) y son los que forman el sitio polibásico de escisión (Andersen et al., 2020). Como se puede apreciar, Bat-CoV-RaTG13 y otros coronavirus (Pangolín-CoV, SARS-CoV) fueron comparados con SARS-CoV-2 y ninguno mostró los 4 cuatro aminoácidos en dicha región.

La inserción de múltiples aminoácidos en el sitio de unión de las subunidades S1 y S2 de la proteína de pico, sugiere que tales eventos de inserción ocurren por selección natural (H. Zhou et al., 2020). En algunos virus, como la gripe aviar, se ha visto un fenómeno similar (Xia et al., 2020). En situaciones de alta densidad de poblaciones de aves se selecciona de forma natural este tipo de secuencias de inserción en la hemaglutinina de la envoltura (similar a la proteína S del coronavirus) (Xia et al., 2020). Esto hace que el virus se replique más rápidamente y sea más transmisible, de esta forma algunos virus de baja patogenicidad se convierten en virus de alta patogenicidad. También se ha observado la adquisición de estos sitios de inserción en la hemaglutinina después de muchos pases repetidos del virus en cultivos celulares, por tanto, esta nueva propiedad sugiere que es fruto de la selección natural (Andersen et al., 2020; Hoffmann et al., 2020; Xia et al., 2020). Así pues, lo mismo puede haber ocurrido con el SARS-CoV-2. Si el origen del genoma de SARS-CoV-2 proviniese directamente de la ingeniería genética, es posible que se hubieran empleado algunos sistemas genéticos ya presentes en otros  $\beta$ CoV, pero los estudios no muestran nada de esto. No obstante, se podría pensar que el SARS-CoV-2 surgiera en un laboratorio a través de pases por cultivos mientras adquiría tales características y luego haber escapado por error, es decir, sin haber sido diseñado como arma biológica (Andersen et al., 2020). Esta hipótesis ha sido planteada por la comunidad científica, sin embargo, se

contempla como poco probable debido a la altísima seguridad con la que trabajan los laboratorios biológicos.

Por otro lado, los análisis computacionales indican que el RBD del SARS-CoV-2 no es el más eficiente para unirse al ECA2 humano, lo que indica que puede haber otras combinaciones aún más eficaces para unirse al receptor. Este hecho fortalece la hipótesis de que ello haya sido fruto de un proceso de selección natural a lo largo de pases del virus entre personas o animales (Wrobel et al., 2020).

### 4.3. PAPEL DE LOS PANGOLINES EN LOS ORÍGENES DEL SARS-CoV-2

Pertenecientes al orden *Pholidota* y a la familia *Manidae*, se encuentran los pangolines o también llamados hormigueros solitarios. Los pangolines malayos (*Manis javanica*) (Figura 13) son mamíferos nocturnos cuyo cuerpo está cubierto de escamas y se alimentan principalmente de termitas e insectos. Actualmente, los pangolines son una especie muy amenazada al ser capturados de su hábitat natural, los bosques, e introducidos ilegalmente en China para comercio lucrativo. Estos animales poseen valor por su carne, que resulta un manjar, y por sus escamas, las cuales se emplean para la MTC (Hua et al., 2015).



**Figura 13.** Pangolín malayo (*Manis javanica*). Nota:  
Extraído de *Nature Picture Library* (2021)

El pangolín ha sido señalado en la cuestión sobre el origen del SARS-CoV-2 como posible hospedador intermediario (do Vale et al., 2021). Los hospedadores intermedios juegan un papel importante en la amplificación y la adaptación de los virus zoonóticos. Estos, al no desarrollar una enfermedad grave cuando se infectan, permiten al virus multiplicarse e ir en búsqueda de hospedadores alternativos sin causar ningún daño en ellos, convirtiéndolos en una fuente evolutiva (Banerjee et al., 2021).

Al igual que en murciélagos, la secuencia genómica del SARS-CoV-2 también ha sido comparada con coronavirus de pangolín (Pangolin-CoV) (Xiao et al., 2020). Los resultados revelaron una identidad genómica con SARS-CoV-2 de entre un 85,5% a 92,4% para la totalidad del genoma vírico. Además, el pangolín malayo resultó tener un 100%, 98,6%, 97,8% y 90,7% de identidad de aminoácidos con el SARS-CoV-2 en las proteínas E, M, N y S, respectivamente (K. Xiao et al., 2020).

En cuanto al receptor RBD de la proteína S, la identidad de nucleótidos con el SARS-CoV-2 fue de un 97,4%, no llegando a ser totalmente idéntico por la diferencia en un único aminoácido no esencial. Este elevado porcentaje de identidad sugiere que el pangolín-CoV pueda usar el receptor ECA2 humano al igual que el SARS-CoV-2, hecho que para Bat-CoV-RaTG13 resulta altamente improbable al sólo coincidir en un aminoácido (Wrobel et al., 2021; K. Xiao et al., 2020). El Anexo III detalla el aspecto en cuestión.

Esta peculiaridad podría explicar que el virus procedente de un murciélago se transmitiese a un pangolín, adquiriese dicha variación y con ello la capacidad de afectar al ser humano (Wrobel et al., 2021; K. Xiao et al., 2020). Además, un estudio llevado a cabo por Liu et al. (2020), mostró que el pangolin-CoV-2020 tiene una alta identidad genómica tanto con el SARS-CoV-2 como con el Bat-CoV-RaTG13, el origen propuesto del SARS-CoV-2. La identidad de la secuencia de nucleótidos entre pangolin-CoV-2020 y SARS-CoV-2 fue del 90,32%, mientras que la identidad de la secuencia de nucleótidos entre Pangolin-CoV y Bat-CoV-RaTG13 fue del 90,24%. Una posible explicación teórica detrás de esta interrelación es que los murciélagos cuando vuelan dejan restos víricos en sus excrementos llegando al suelo de los bosques, donde los pangolines adquieren la infección por contacto directo con las muestras (Iannacone et al., 2020). Los pangolines son animales que se encuentran sobre todo en áreas remotas, por lo que es más probable que sean portadores de enfermedades con las que los humanos nunca han tenido contacto. Si estos se trasladan a mercados de venta de animales para el consumo humano, pueden ser un riesgo de propagación de enfermedades (Konda et al., 2020), en especial además, porque al ser carnes comercializadas ilegalmente, tienen menos probabilidades de ser inspeccionadas (Aguirre et al., 2020). Pangolines y otras especies, cuyo comercio es ilegal, son vendidos en mercados chinos, no obstante, un estudio muy reciente reveló que no se vendieron pangolines en el mercado de mariscos de Wuhan (Konda et al., 2020; Xiao et al., 2021).

Por otro lado, pese a las similitudes encontradas entre SARS-CoV-2, Bat-CoV-RaTG13 y Pangolin-CoV, el SARS-CoV-2 posee una característica ya nombrada en el apartado anterior que no se halla en el genoma de los coronavirus de pangolines y murciélagos: el sitio de corte polibásico para la enzima furina. Actualmente, se desconoce si el sitio de corte polibásico pudo haberse adquirido de otra especie antes de la transmisión al ser humano o bien haber sucedido después (Andersen et al., 2020; Zhang y Holmes, 2020).

En general, conocer cuál el reservorio capaz de infectar humanos, es importante para diseñar estudios que puedan utilizarse como estrategia para prevenir en el futuro la aparición de nuevos agentes zoonóticos virales (Iannacone et al., 2020). Se han propuesto dos posibles escenarios que puedan explicar el origen del SARSCoV-2 a partir de una fuente zoonótica (Andersen et al., 2020):

- 1) Selección natural en un hospedador animal (que involucra posiblemente a murciélagos, pangolines y a otros mamíferos) antes de la transferencia zoonótica. La limitación para este primer escenario radica en que aún no se ha identificado ningún coronavirus animal que sea lo suficientemente similar como para haber servido de progenie directa del SARS-CoV-2. Es probable que ocurran mutaciones, inserciones y deleciones cerca de la unión S1-S2 de los coronavirus haciendo que el sitio de escisión polibásico surja mediante un proceso evolutivo natural. Para que un virus precursor adquiriera tanto el sitio de escisión polibásico como mutaciones en la proteína de pico adecuada para unirse a la ECA2 humana, un hospedador animal probablemente tendría que tener una alta densidad de población (para permitir que la selección natural se dé de manera eficiente) y un gen que codifique el ECA2 similar al humano (Andersen et al., 2020).
- 2) Selección natural en humanos después de una transferencia zoonótica. Probablemente un progenitor de SARS-CoV-2 saltara a un ser humano, adquiriendo las peculiaridades genómicas mostradas anteriormente a través de la adaptación durante una transmisión no detectada entre personas. Tras adquirirse, estas nuevas adaptaciones facilitarían que la pandemia se iniciara y produjera varios casos lo suficientemente relevantes como para activar los sistemas de alarma sanitaria. Las estimaciones sobre el ancestro común más reciente del SARS-CoV-2 apareció a finales de noviembre o principios de diciembre de 2019, coincidiendo con los primeros casos confirmados. Así pues, este escenario plantea un período de transmisión no reconocida en humanos entre el evento zoonótico inicial y la adquisición del sitio de escisión polibásico (Andersen et al., 2020).

Andersen et al. (2020) también plantean un tercer escenario descrito anteriormente, y es la posibilidad de que el virus haya adquirido tales características de forma natural durante pases por cultivos en un laboratorio. La ciencia ha trabajado con coronavirus similares al SARS-CoV empleando cultivos celulares y modelos animales durante muchos años en laboratorios de elevada bioseguridad, y pese a ello, existen casos documentados de escapes involuntarios. Por este motivo, debe contemplarse la posibilidad de que el SARS-CoV-2 sea fruto de una liberación no intencionada por parte de un laboratorio (Andersen et al., 2020).

Aun habiéndose hecho gran cantidad de estudios genéticos, los investigadores señalan que las identidades genómicas encontradas no se pueden considerar aún como pruebas concluyentes (Decaro et al., 2020). No obstante, debe tenerse en cuenta que, la aparición de dos CoV zoonóticos altamente patógenos (SARS-CoV y MERS-CoV) en menos de dos décadas, destaca el papel de los animales en la generación de CoV, pudiendo ser más virulentos al adaptarse mejor en los humanos y, en consecuencia, originando brotes de alto impacto en la salud humana (Decaro et al., 2020). Las infecciones por CoV de interés veterinario se conocen desde hace casi un siglo, por lo que los CoV animales son ejemplo de cómo evoluciona esta familia de virus, generando cepas con diferentes propiedades biológicas. Además, los esfuerzos realizados en medicina veterinaria para desarrollar vacunas y terapias antivirales efectivas contra infecciones de animales por CoV, como por ejemplo las vacunas empleadas para BCoV, podrían ser útiles para establecer estrategias profilácticas y terapéuticas contra el SARS-CoV-2 (Decaro et al., 2020).

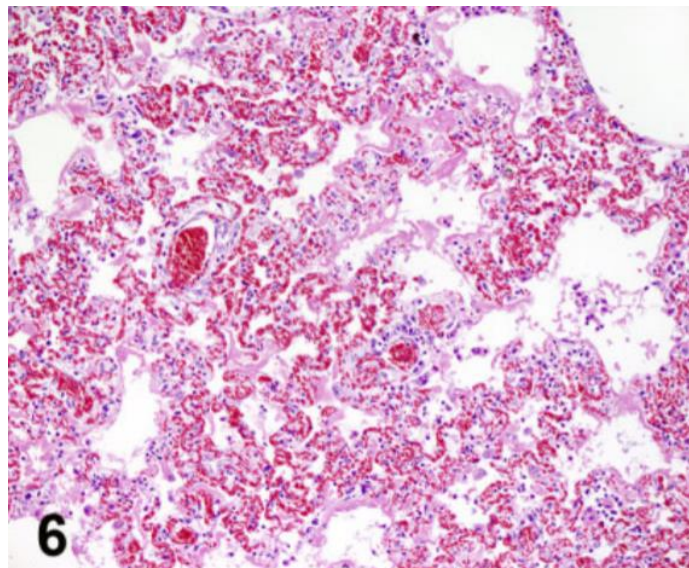
#### 4.4. PAPEL DEL VISÓN EN LA TRANSMISIÓN Y SUSCEPTIBILIDAD DEL SARS-COV-2

Los visones, al igual que los hurones, pertenecen a la familia *Mustelidae* (Koopmans, 2021). Tanto los visones europeos (*Mustela vison*) como los visones americanos (*Neovison vison*) suelen encontrarse en granjas destinadas a obtener su pelaje (Sharun et al., 2021), como se aprecia en la Figura 14.



**Figura 14.** Visón alojado en jaula de granja peletera. Nota: Extraído de: *Redacción médica*

Los primeros brotes de infección por SARS-CoV-2 en visones tuvo lugar a mediados de abril de 2020 en dos explotaciones de los Países Bajos, dónde varios animales comenzaron a mostrar sintomatología respiratoria y gastrointestinal de diversa gravedad, provocando un leve aumento de la mortalidad (Oreshkova et al., 2020). La presencia del SARS-CoV-2 fue confirmada por PCR y la posible explicación de que estos animales hubieran contraído el virus se asocia a que algunos trabajadores dieron positivo a COVID-19 por esta época (Oreshkova et al., 2020). Los hallazgos post-mortem mostraron neumonía intersticial aguda en casi todos los visones a los que se le realizó necropsia (Molenaar et al., 2020) (Figura 15).



**Figura 15.** Imagen histológica de pulmón de un visón adulto. Se observa daño alveolar difuso con formación de membranas hialinas. Tinción: Hematoxilina y eosina (HE).Nota: Adaptado de “*Clinical and Pathological Findings in SARS-CoV-2 Disease Outbreaks in Farmed Mink (Neovison vison)*” por Molenaar et al.,2020, *Veterinary Pathology*,57, p.653-657. Copyright 2020 por Creative Commons

Tras la primera noticia sobre visones afectados en Holanda, el gobierno de España incrementó la vigilancia clínica para este tipo de explotaciones. En la segunda quincena de mayo de 2020 se reportó una sospecha del nuevo coronavirus en una granja de visones en el municipio de Puebla de Valverde, provincia de Teruel (España). No obstante, esta explotación detectó la circulación masiva del virus en julio de 2020, con un 86,7% de los animales positivos a SARS-CoV-2. La granja, que contaba con 19.500 visones adultos y 73.200 jóvenes, tuvo que realizar el sacrificio de todos los animales por la posibilidad de que los mismos pudiesen transmitir el virus a los humanos (do Vale et al., 2021).

Además de en España y Países Bajos, la infección de visones por SARS-CoV-2 también se ha documentado en Suecia, Italia, Dinamarca, Francia, Grecia, y Lituania (do Vale et al., 2021). Fuera de la Unión Europea, Canadá y Estados Unidos también han reportado varios casos de SARS-CoV-2 en granjas de visones. En el estado de Utah (EE.UU.), hubo un total de 14 brotes en diversas explotaciones de visones, otro brote fue descrito en una granja de Wisconsin y otro en Oregón. Se confirmó que los visones eran positivos para el SARS-CoV-2 por pruebas RT-PCR. Los signos clínicos incluyeron signos respiratorios y muerte súbita de un total de 12.330 visones de entre 145.757 animales susceptibles (do Vale et al., 2021).

Un estudio muy reciente llevado a cabo por Aguiló-Gisbert et al. (2021), detectó por primera vez la presencia del SARS-CoV-2 en visones silvestres de la Comunidad Valenciana (España). Un total de 13 visones americanos fueron capturados y sometidos a RT-PCR, dónde 2 individuos tuvieron un resultado positivo a la prueba. Este hecho plantea una posible transmisión del SARS CoV-2 a la fauna silvestre de tipo indirecto, es decir, sin un contacto directo con el ser humano. Pese a que el origen de la infección de dichos animales no pudo establecerse con exactitud, se baraja la hipótesis de que los visones adquiriesen el virus a partir de aguas residuales contaminadas en los ríos de la zona (Aguiló-Gisbert et al., 2021). Este hecho podría relacionarse con la tercera hipótesis que baraja la OMS sobre el origen del SARS-CoV-2, ya que plantea la posibilidad de que los animales se hayan infectado por un producto contaminado, en este caso, el agua. Además, este hallazgo podría indicar que la fauna silvestre también puede ser un reservorio para SARS-CoV-2, con el riesgo de transmitirse a otras especies animales y al ser humano.

La mayoría de brotes por SARS-CoV-2 en visones se han producido en países europeos o en EE. UU., y los resultados apuntan a una alta susceptibilidad al virus por parte de estos mustélidos. En primavera de 2020, por temor a la posibilidad de que los visones albergaran el virus de forma indefinida y pudiesen transmitirlo al ser humano, las autoridades de varios países ordenaron su sacrificio masivo para evitar mayores propagaciones. Más tarde, un estudio realizado sobre los brotes ocurridos en los Países Bajos confirmó la transmisión del virus visón-humano (Oude Munnink et al., 2021). El estudio comparó la secuencia genómica del SARS-CoV-2 obtenido de visones y el SARS-CoV-2 obtenido de los trabajadores infectados de las granjas. Los resultados mostraron que estas personas estaban infectadas con cepas de procedencia animal, en este caso, la del visón, lo que proporcionó evidencia suficiente de que la transmisión del SARS-CoV-2 de animal a humano había tenido lugar (Oude Munnink et al., 2021).

#### 4.5. PAPEL DE LOS CARNÍVOROS DOMÉSTICOS EN LA TRANSMISIÓN Y SUSCEPTIBILIDAD DEL SARS-COV-2

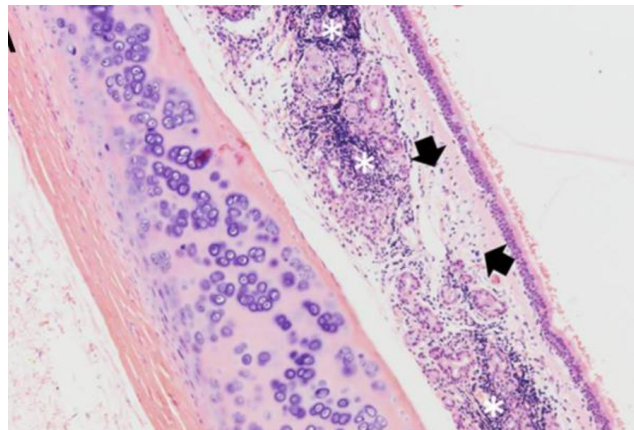
La existencia de cientos de millones de animales de compañía que viven en estrecha relación con los humanos planteó la cuestión de su susceptibilidad a la infección y su posible papel en el brote. Identificar aquellas especies animales que son susceptibles a la infección por SARS-CoV-2 ha sido una necesidad ya que podrían actuar como reservorios del virus y transmitir la infección a los seres humanos (Sharun et al., 2021). Con respecto a los animales de compañía, más de 10 países han documentado infecciones naturales de perros (*Canis lupus familiaris*) y gatos (*Felis catus*) por SARS-CoV-2 hasta la fecha.

Los primeros casos de animales involucraron a 2 perros de Hong Kong que guardaban contacto estrecho con sus dueños infectados por SARS-CoV-2. Los animales no mostraron ningún síntoma relacionado con la infección, pero una RT-PCR confirmó cargas bajas de SARS-CoV-2 en sus muestras respiratorias. En Estados Unidos, el primer caso confirmado de infección por SARS-CoV-2 mediante RT-PCR fue descrito en un perro pastor alemán cuyos dueños eran positivos a COVID-19, pero tampoco presentó síntomas (Decaro et al., 2021; Sit et al., 2020).

Una mayor preocupación fue generada por la susceptibilidad de los gatos. El primer caso ocurrió en un gato en Bruselas cuyo dueño acababa de regresar de unas vacaciones en Italia. El gato desarrolló una enfermedad gastroentérica donde se pudo detectar el SARS-CoV-2 en el vómito y, en menor medida, en las heces. Hasta la fecha, se desconoce si los signos clínicos observados se asociaron con la infección por SARS-CoV-2 (Garigliany et al., 2020). Se informó también de otros dos gatos que vivían en dos áreas separadas del estado de Nueva York mostrando síntomas respiratorios leves. Ambos fueron testados para SARS-CoV-2 y dieron positivo. El primer gato fue examinado después de que mostrara síntomas respiratorios leves, pero no se confirmó que alguno de los dueños fuera positivo a COVID-19. El segundo gato mostró signos de enfermedad respiratoria después de que su dueño diera positivo a COVID-19. Finalmente, los dos animales se recuperaron por completo de la enfermedad respiratoria (Newman et al., 2020).

A medida que ha avanzado la pandemia, se han ido notificado casos esporádicos de infección natural por SARS-CoV-2 en perros y gatos en todo el mundo (Kiros et al., 2020). Al igual que se hizo para el brote del SARS-CoV de 2002, estas especies han sido estudiadas para estudiar la susceptibilidad y la transmisión del SARS-CoV-2 entre animales (Bonilauri & Rugna, 2021; Hossain et al., 2021).

La primera infección experimental publicada sobre gatos mostró que éstos pueden infectarse por el SARS-CoV-2 y transmitir el virus a otros gatos por vía aérea (Bosco-Lauth et al., 2020; Shi et al., 2020). Por un lado, se vio que los gatos infectados excretan el virus durante un máximo de 6 días tras la exposición, lo que sugiere que desarrollan y eliminan la infección rápidamente (Bosco-Lauth et al., 2020; Halfmann et al., 2020). Por otro lado, mediante RT-PCR e inmunohistoquímica se pudo comprobar que había abundante ARN/antígeno viral en el epitelio respiratorio e intestinal de los gatos infectados (Shi et al., 2020). Los estudios histopatológicos realizados en muestras de gatos jóvenes inoculados con virus que murieron o fueron sacrificados el día 3 post-infección, revelaron lesiones en los epitelios de la mucosa nasal y traqueal principalmente (Figura 16), pero en gatos adultos las lesiones no fueron evidentes (Bosco-Lauth et al., 2020; Shi et al., 2020). Estos resultados indican que el SARS-CoV-2 puede replicarse en los gatos generándoles una enfermedad subclínica generalmente leve (Bosco-Lauth et al., 2020; Shi et al., 2020).



**Figura 16.** Imagen histológica de la tráquea de un gato a los 3 días post-infección. La submucosa se muestra engrosada por el acúmulo de edema (flechas). También se aprecian abundantes infiltrados inflamatorios linfocíticos (asteriscos). Tinción: Hematoxilina y eosina (HE). Nota: Adaptado de “*Experimental infection of domestic dogs and cats with SARS-CoV-2: Pathogenesis, transmission, and response to reexposure in cats*” por Bosco-Lauth et al., 2020, et al., 2020, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117 (42), p.26385. Copyright 2020 por Creative Commons

En cuanto a los perros, en el estudio llevado a cabo por Shi et al. (2020) se inoculó vía intranasal el SARS-CoV-2 a tres perros beagles, los cuales se alojaron con otros dos perros más que no fueron inoculados. Ninguno de los animales presentó sintomatología. Posteriormente, se observó que el virus solo era detectable en hisopos rectales de animales inoculados directamente a los 2 días post-infección. Ninguno de los tejidos analizados mostró partículas virales detectables o genomas virales, lo que indica que los perros tienen una baja susceptibilidad al SARS-CoV-2 (Shi et al., 2020). Otro estudio indicó que los perros no habían

mostrado diseminación viral en todo el proceso, pero sí habían desarrollado anticuerpos (Bosco-Lauth et al., 2020).

Por último, la infección experimental en otro animal de compañía, los hurones, ha sido descrita en diferentes estudios, ya que sus pulmones comparten muchas similitudes con los de los humanos. En un estudio llevado a cabo por Shi et al. (2020) se inoculó el SARS-CoV-2 vía intranasal a varios hurones. Estos desarrollaron síntomas similares a los descritos en la COVID-19, como por ejemplo, fiebre, anorexia y tos a los 2 y 12 días post-infección (Shi et al., 2020). Para investigar si estos síntomas fueron causados por la replicación del virus en el tracto respiratorio inferior se sacrificaron varios hurones días después de la inoculación del virus. Los resultados mostraron que el SARS-CoV-2 sólo se replica en cornete nasal, paladar blando y tonsilas de los hurones. También puede replicarse en el tracto digestivo, ya que se detectó ARN viral en los frotis rectales de los hurones infectados con virus, pero no se detectó en los lóbulos pulmonares (Shi et al., 2020). Además, se detectaron anticuerpos contra el SARS-CoV-2 en todos los hurones mediante prueba ELISA, aunque los títulos de anticuerpos de los hurones sacrificados el día 13 post-infección fueron notablemente más bajos que los de los hurones sacrificados más tarde (Shi et al., 2020). Existe evidencia experimental de que el SARS-CoV-2 se puede transmitir de manera eficiente a través del contacto directo y por el aire entre hurones, lo que resulta en una infección productiva (Kim et al., 2020).

En base a estos estudios, tanto gatos, perros y hurones pueden infectarse de SARS-CoV-2, pero solo los felinos y los hurones pueden mostrar signos clínicos. Esto sugiere que el SARS-CoV-2 se replica eficientemente en estas dos últimas especies, y por tanto, la transmisión del virus a través de gotitas respiratorias puede estar presente dentro de cada una (Shi et al., 2020).

Como ya es sabido, el ECA2 se expresa en gran medida en varios tejidos como el riñón, el corazón y el hígado. En animales, se ha visto recientemente que la expresión del gen para ECA2 en gatos se expresa en gran medida en la piel, la punta de la oreja, los pulmones y la retina, mientras que en perros, la ECA2 se expresa sobre todo en piel y retina (Rendon-Marin et al., 2021; Sun et al., 2021). La menor susceptibilidad de los perros a la infección por SARS-CoV-2 podría deberse a la expresión relativamente baja del receptor ECA2 en su tracto respiratorio (Zhai et al., 2020). La identificación del virus en hurones se encontró en órganos con alta expresión de receptores ECA2, como son pulmón, corazón, riñón e intestino delgado (Rendon-Marin et al., 2021). La mayor expresión de ECA2 en los pulmones de gatos y hurones sugiere que estos animales pueden ser susceptibles al SARS-CoV-2 (Sun et al., 2021). No obstante, queda por

investigar el mecanismo subyacente que evita la replicación del SARS-CoV-2 en el tracto respiratorio inferior de los hurones (Shi et al., 2020).

Se ha investigado la similitud del ECA2 humano con el ECA2 de diversos animales, ya que este receptor posee un papel fundamental en la especificidad y el tropismo del virus cuando llega al hospedador (Stout et al., 2020). La Tabla 3 muestra los porcentajes de similitud que hay entre la ECA2 de diversos animales y la ECA2 humana.

**Tabla 3.** Porcentajes de similitud de la ECA2 de gato, pangolín malayo, perro y hurón con la ECA2 humana. Nota: Adaptado de “*Coronaviruses in cats and other companion animals: Where does SARS-CoV-2/COVID-19 fit?*” por Stout et al., 2020, *Veterinary Microbiology*, 247, p.1087. Copyright 2020.

Especie	Porcentaje de similitud de la ECA2 animal con la ECA2 humana
Gato ( <i>Felis catus</i> )	85,2%
Pangolín malayo ( <i>Manis javanica</i> )	84,8%
Perro ( <i>Canis lupus familiaris</i> )	83,4%
Hurón ( <i>Mustela putorius furo</i> )	82,6%

Las secuencias de aminoácidos del receptor ECA2 en pangolines, perros y hurones mostraron cierta distancia filogenética con respecto al receptor ECA2 humano, mientras que las secuencias del receptor ECA2 de gato resultaron ser más cercanas, lo que puede sugerir que la proteína S del SARS-CoV-2 se una más fácilmente al ECA2 de gatos. En el caso del hurón, destaca por poseer un ECA2 aún más divergente que el ECA2 canino, una especie aparentemente menos susceptible al SARS-CoV-2. Por tanto, la razón de la susceptibilidad de los hurones al SARS-CoV-2 sigue siendo incierta (Stout et al., 2020).

Según el conocimiento actual, el hecho de que el SARS-CoV-2 pueda infectar esporádicamente a algunos carnívoros domésticos no implica que las mascotas jueguen un papel activo en la transmisión del virus a los humanos. Sin embargo, existe una evidencia creciente de que, aunque con diferentes rangos de susceptibilidad, los hurones y gatos pueden infectarse como consecuencia del contacto cercano con personas positivas al SARS-CoV-2. En este caso, hurones y gatos actúan como víctimas (a menudo asintomáticas) de una transmisión de persona a mascota en lugar de ser la fuente de infección para los seres humanos (Decaro et al., 2021). Por último, a pesar de que algunos perros han mostrado resultados positivos en las pruebas para SARS-CoV-2, han demostrado ser muy poco susceptibles al SARS-CoV-2, por lo que se les considera menos relevantes en la actual pandemia (Decaro et al., 2021; Shi et al., 2020).

Como es sabido, la pandemia por COVID-19 ha requerido enfoques rápidos, innovadores, y colaborativos para gestionar y mejorar sus peores impactos. El enfoque *One Health* es clave para preservar y mejorar la salud humana, animal y medioambiental, y para ello, la participación de médicos, veterinarios, biólogos y otros profesionales debe ser conjunta y coordinada. La prevención y el control de enfermedades zoonóticas adquiere mayor importancia cuando se trata de una enfermedad infecciosa capaz de propagarse muy rápidamente entre la población, y para ello, los veterinarios tienen mucho que aportar. Su labor es vital en el ámbito de la salud pública, haciéndose evidente en las tareas de vigilancia epidemiológica, el control de la cadena alimentaria y la prevención de enfermedades zoonóticas.

## 5. CONCLUSIONES

Las conclusiones del presente trabajo son:

- COVID-19 es la primera pandemia conocida causada por un coronavirus, el SARS-CoV-2. Este virus es el tercer responsable capaz de provocar infecciones mortales en humanos, pero su origen aún no se ha descubierto.
- Se ha demostrado que los coronavirus tienen una amplia gama de huéspedes y algunos de ellos pueden infectar a los seres humanos. Por tanto, es fundamental determinar el reservorio natural y los tropismos del hospedador de estos coronavirus, especialmente debido a su potencial de causar zoonosis.
- Las investigaciones realizadas hasta la fecha para determinar el origen del SARS-CoV-2 no ofrecen pruebas concluyentes, pero sí sugieren que murciélagos y pangolines estén firmemente implicados. Así lo demuestran las elevadas similitudes genómicas encontradas entre los coronavirus de estas especies y el SARS-CoV-2. El coronavirus de murciélago parece poseer mayor similitud con el nuevo coronavirus humano, sin embargo, el coronavirus de pangolín es más específico que el de murciélago en la región clave para unirse a la célula humana (RBD). Esto explicaría por qué se ubica al murciélago como hospedador natural, y al pangolín, como hospedador intermediario. Por otro lado, el hecho de que el SARS-CoV-2 posea una característica no hallada en los coronavirus de las especies anteriores, esto es, un sitio de corte para la furina de tipo polibásico, plantea muchos interrogantes que a día de hoy la ciencia no ha podido responder con certeza. A pesar de ello, este hecho no descarta la hipótesis de que tenga origen zoonótico.
- Los visones sí son susceptibles al SARS-CoV-2 y todo apunta a que pueden transmitirlo al ser humano. Por otro lado, los perros no parecen replicar eficientemente el virus, por lo que son muy poco susceptibles al mismo. Por el contrario, gatos y hurones, han demostrado ser altamente susceptibles, sin embargo, no parecen representar un riesgo para la transmisión del mismo a la población humana. No obstante, cabe destacar que la vigilancia veterinaria entre las especies susceptibles y otras especies animales, incluidos los animales silvestres, con especial atención a los mustélidos silvestres, debe fortalecerse.
- La detección de un patógeno que cruza la barrera de las especies para iniciar la circulación entre humanos y la prevención de la transmisión de persona a persona en una etapa temprana, puede resultar crucial para impedir una nueva epidemia. La vigilancia veterinaria de las enfermedades zoonóticas es responsable de ello, por tanto, debe mantenerse e implementarse allí donde no esté presente.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

- Abbasi, J. (2020). COVID-19 and mRNA Vaccines—First Large Test for a New Approach. *JAMA*, 324(12), 1125. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.16866>
- Abdel-Moneim, A. S., & Abdelwhab, E. M. (2020). Evidence for SARS-CoV-2 Infection of Animal Hosts. *Pathogens*, 9(7), 529. <https://doi.org/10.3390/pathogens9070529>
- Aguiló-Gisbert, J., Padilla-Blanco, M., Lizana, V., Maiques, E., Muñoz-Baquero, M., Chillida-Martínez, E., Cardells, J., & Rubio-Guerri, C. (2021). First Description of SARS-CoV-2 Infection in Two Feral American Mink (*Neovison vison*) Caught in the Wild. *Animals*, 11(5), 1422. <https://doi.org/10.3390/ani11051422>
- Aguirre, A. A., Catherina, R., Frye, H., & Shelley, L. (2020). Illicit Wildlife Trade, Wet Markets, and COVID-19: Preventing Future Pandemics. *World Medical & Health Policy*, 12(3), 256-265. <https://doi.org/10.1002/wmh3.348>
- Ahmad, J., Ikram, S., Ahmad, F., Rehman, I. U., & Mushtaq, M. (2020). SARS-CoV-2 RNA Dependent RNA polymerase (RdRp) – A drug repurposing study. *Heliyon*, 6(7), e04502. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e04502>
- Alluwaimi, A. M., Alshubaith, I. H., Al-Ali, A. M., & Abohelaika, S. (2020). The Coronaviruses of Animals and Birds: Their Zoonosis, Vaccines, and Models for SARS-CoV and SARS-CoV2. *Frontiers in Veterinary Science*, 7, 582287. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.582287>
- Alzamora, Galván, Álvarez, Torres, Colona, Aliaga, & Marcelo. (2007). Producción de IFN- $\gamma$  en cultivos de linfocitos humanos por efecto de los extractos metanólicos de cuatro ecotipos de *Lepidium peruvianum*, Chacón (Brassicaceae). *Revista Peruana de Biología*, 13(3), 207-210.
- Andersen, K. G., Rambaut, A., Lipkin, W. I., Holmes, E. C., & Garry, R. F. (2020). The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nature Medicine*, 26(4), 450-452. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9>
- Asenjo, C. A., & Pinto, R. A. (2017). Características anatómo-funcional del aparato respiratorio durante la infancia. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 28(1), 7-19. <https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2017.01.002>

- Azer, S. A. (2020). COVID-19: Pathophysiology, diagnosis, complications and investigational therapeutics. *New Microbes and New Infections*, 37, 100738. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100738>
- Banerjee, A., Doxey, A. C., Mossman, K., & Irving, A. T. (2021). Unraveling the Zoonotic Origin and Transmission of SARS-CoV-2. *Trends in Ecology & Evolution*, 36(3), 180-184. <https://doi.org/10.1016/j.tree.2020.12.002>
- Bonilauri, P., & Rugna, G. (2021). Animal Coronaviruses and SARS-COV-2 in Animals, What Do We Actually Know? *Life*, 11(2), 123. <https://doi.org/10.3390/life11020123>
- Bosco-Lauth, A. M., Hartwig, A. E., Porter, S. M., Gordy, P. W., Nehring, M., Byas, A. D., VandeWoude, S., Ragan, I. K., Maison, R. M., & Bowen, R. A. (2020). Experimental infection of domestic dogs and cats with SARS-CoV-2: Pathogenesis, transmission, and response to reexposure in cats. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(42), 26382-26388. <https://doi.org/10.1073/pnas.2013102117>
- Cascella, M., Rajnik, M., Aleem, A., Dulebohn, S. C., & Di Napoli, R. (2021). Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). *StatPearls Publishing.*, 150-160.
- Chen, L., Liu, B., Yang, J., & Jin, Q. (2014). DBatVir: The database of bat-associated viruses. *Database*, 2014, bau021. <https://doi.org/10.1093/database/bau021>
- Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., Qiu, Y., Wang, J., Liu, Y., Wei, Y., Xia, J., Yu, T., Zhang, X., & Zhang, L. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *The Lancet*, 395(10223), 507-513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
- Chu, D. K. W., Leung, C. Y. H., Gilbert, M., Joyner, P. H., Ng, E. M., Tse, T. M., Guan, Y., Peiris, J. S. M., & Poon, L. L. M. (2011). Avian Coronavirus in Wild Aquatic Birds. *Journal of Virology*, 85(23), 12815-12820. <https://doi.org/10.1128/JVI.05838-11>
- Decaro, N., Balboni, A., Bertolotti, L., Martino, P. A., Mazzei, M., Mira, F., & Pagnini, U. (2021). SARS-CoV-2 Infection in Dogs and Cats: Facts and Speculations. *Frontiers in Veterinary Science*, 8, 619207. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.619207>
- Decaro, N., & Lorusso, A. (2020). Novel human coronavirus (SARS-CoV-2): A lesson from animal coronaviruses. *Veterinary Microbiology*, 244, 108693. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2020.108693>

- Decaro, N., Martella, V., Saif, L. J., & Buonavoglia, C. (2020). COVID-19 from veterinary medicine and one health perspectives: What animal coronaviruses have taught us. *Research in Veterinary Science*, *131*, 21-23. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2020.04.009>
- Dhama, K., Patel, S. K., Sharun, K., Pathak, M., Tiwari, R., Yatoo, M. I., Malik, Y. S., Sah, R., Rabaan, A. A., Panwar, P. K., Singh, K. P., Michalak, I., Chaicumpa, W., Martinez-Pulgarin, D. F., Bonilla-Aldana, D. K., & Rodriguez-Morales, A. J. (2020). SARS-CoV-2 jumping the species barrier: Zoonotic lessons from SARS, MERS and recent advances to combat this pandemic virus. *Travel Medicine and Infectious Disease*, *37*, 101830. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101830>
- do Vale, B., Lopes, A. P., Fontes, M. da C., Silvestre, M., Cardoso, L., & Coelho, A. C. (2021). Bats, pangolins, minks and other animals—Villains or victims of SARS-CoV-2? *Veterinary Research Communications*, *45*(1), 1-19. <https://doi.org/10.1007/s11259-021-09787-2>
- El-Sayed, A., & Kamel, M. (2021). Coronaviruses in humans and animals: The role of bats in viral evolution. *Environmental Science and Pollution Research*, *28*(16), 19589-19600. <https://doi.org/10.1007/s11356-021-12553-1>
- Fan, Y., Zhao, K., Shi, Z.-L., & Zhou, P. (2019). Bat Coronaviruses in China. *Viruses*, *11*(3), 210. <https://doi.org/10.3390/v11030210>
- Fehr, A. R., & Perlman, S. (2015). Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis. En H. J. Maier, E. Bickerton, & P. Britton (Eds.), *Coronaviruses* (Vol. 1282, pp. 1-23). Springer New York. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2438-7\\_1](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2438-7_1)
- Galanopoulos, M., Doukatas, A., & Gazouli, M. (2020). Origin and genomic characteristics of SARS-CoV-2 and its interaction with angiotensin converting enzyme type 2 receptors, focusing on the gastrointestinal tract. *World Journal of Gastroenterology*, *26*(41), 6335-6345. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i41.6335>
- Garigliany, M., Van Laere, A.-S., Clercx, C., Giet, D., Escriou, N., Huon, C., van der Werf, S., Eloit, M., & Desmecht, D. (2020). SARS-CoV-2 Natural Transmission from Human to Cat, Belgium, March 2020. *Emerging Infectious Diseases*, *26*(12), 3069-3071. <https://doi.org/10.3201/eid2612.202223>
- Gaudreault, N. N., Trujillo, J. D., Carossino, M., Meekins, D. A., Morozov, I., Madden, D. W., Indran, S. V., Bold, D., Balaraman, V., Kwon, T., Artiaga, B. L., Cool, K., García-Sastre, A.,

- Ma, W., Wilson, W. C., Henningson, J., Balasuriya, U. B. R., & Richt, J. A. (2020). SARS-CoV-2 infection, disease and transmission in domestic cats. *Emerging Microbes & Infections*, 9(1), 2322-2332. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1833687>
- Gilmutdinov, R., Shalamova, G., & Domolazov, S. (2020). Coronaviruses of wild animals in Russia. *E3S Web of Conferences*, 203, 01013. <https://doi.org/10.1051/e3sconf/202020301013>
- Guan, Y. (2003). Isolation and Characterization of Viruses Related to the SARS Coronavirus from Animals in Southern China. *Science*, 302(5643), 276-278. <https://doi.org/10.1126/science.1087139>
- Halfmann, P. J., Hatta, M., Chiba, S., Maemura, T., Fan, S., Takeda, M., Kinoshita, N., Hattori, S., Sakai-Tagawa, Y., Iwatsuki-Horimoto, K., Imai, M., & Kawaoka, Y. (2020). Transmission of SARS-CoV-2 in Domestic Cats. *New England Journal of Medicine*, 383(6), 592-594. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2013400>
- Hasöksüz, M., Kiliç, S., & Saraç, F. (2020). Coronaviruses and SARS-COV-2. *Turkish journal of medical sciences*, 50(SI-1), 549-556. <https://doi.org/10.3906/sag-2004-127>
- Helmy, Y. A., Fawzy, M., Elawad, A., Sobieh, A., Kenney, S. P., & Shehata, A. A. (2020). The COVID-19 Pandemic: A Comprehensive Review of Taxonomy, Genetics, Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Control. *Journal of Clinical Medicine*, 9(4), 1225. <https://doi.org/10.3390/jcm9041225>
- Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., & Pöhlmann, S. (2020). A Multibasic Cleavage Site in the Spike Protein of SARS-CoV-2 Is Essential for Infection of Human Lung Cells. *Molecular Cell*, 78(4), 779-784.e5. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2020.04.022>
- Hossain, Md. G., Javed, A., Akter, S., & Saha, S. (2021). SARS-CoV-2 host diversity: An update of natural infections and experimental evidence. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 54(2), 175-181. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.06.006>
- Hu, B., Guo, H., Zhou, P., & Shi, Z.-L. (2021). Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nature Reviews Microbiology*, 19(3), 141-154. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>
- Hua, L., Gong, S., Wang, F., Li, W., Ge, Y., Li, X., & Hou, F. (2015). Captive breeding of pangolins: Current status, problems and future prospects. *ZooKeys*, 507, 99-114. <https://doi.org/10.3897/zookeys.507.6970>

- Iannacone, J., Tejada, M., Alvariño, L., & Castañeda, L. (2020). Enlaces zoonóticos del coronavirus SARS-COV-2. *Cátedra Villarreal*, 8(1). <https://doi.org/10.24039/cv202081765>
- Ji, W., Wang, W., Zhao, X., Zai, J., & Li, X. (2020). Cross-species transmission of the newly identified coronavirus 2019-nCoV. *Journal of Medical Virology*, 92(4), 433-440. <https://doi.org/10.1002/jmv.25682>
- Kim, Y.-I., Kim, S.-G., Kim, S.-M., Kim, E.-H., Park, S.-J., Yu, K.-M., Chang, J.-H., Kim, E. J., Lee, S., Casel, M. A. B., Um, J., Song, M.-S., Jeong, H. W., Lai, V. D., Kim, Y., Chin, B. S., Park, J.-S., Chung, K.-H., Foo, S.-S., ... Choi, Y. K. (2020). Infection and Rapid Transmission of SARS-CoV-2 in Ferrets. *Cell Host & Microbe*, 27(5), 704-709.e2. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.03.023>
- Kiros, M., Andualem, H., Kiros, T., Hailemichael, W., Getu, S., Geteneh, A., Alemu, D., & Abegaz, W. E. (2020). COVID-19 pandemic: Current knowledge about the role of pets and other animals in disease transmission. *Virology Journal*, 17(1), 143. <https://doi.org/10.1186/s12985-020-01416-9>
- Kirtipal, N., Bharadwaj, S., & Kang, S. G. (2020). From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. *Infection, Genetics and Evolution*, 85, 104502. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104502>
- Konda, M., Dodda, B., Konala, V. M., Naramala, S., & Adapa, S. (2020). Potential Zoonotic Origins of SARS-CoV-2 and Insights for Preventing Future Pandemics Through One Health Approach. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.8932>
- Koopmans, M. (2021). SARS-CoV-2 and the human-animal interface: Outbreaks on mink farms. *The Lancet Infectious Diseases*, 21(1), 18-19. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30912-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30912-9)
- Lai, C.-C., Shih, T.-P., Ko, W.-C., Tang, H.-J., & Hsueh, P.-R. (2020). Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 55(3), 105924. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105924>
- Li, H.-Y., Zhu, G.-J., Zhang, Y.-Z., Zhang, L.-B., Hagan, E. A., Martinez, S., Chmura, A. A., Francisco, L., Tai, H., Miller, M., & Daszak, P. (2020). A qualitative study of zoonotic risk factors

- among rural communities in southern China. *International Health*, 12(2), 77-85. <https://doi.org/10.1093/inthealth/ihaa001>
- Li, Q., Guan, X., Wu, P., Wang, X., Zhou, L., Tong, Y., Ren, R., Leung, K. S. M., Lau, E. H. Y., Wong, J. Y., Xing, X., Xiang, N., Wu, Y., Li, C., Chen, Q., Li, D., Liu, T., Zhao, J., Liu, M., ... Feng, Z. (2020). Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *New England Journal of Medicine*, 382(13), 1199-1207. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>
- Li, W. (2005). Bats Are Natural Reservoirs of SARS-Like Coronaviruses. *Science*, 310(5748), 676-679. <https://doi.org/10.1126/science.1118391>
- Li, X., Geng, M., Peng, Y., Meng, L., & Lu, S. (2020). Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 10(2), 102-108. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2020.03.001>
- Lotfi, M., Hamblin, M. R., & Rezaei, N. (2020). COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. *Clinica Chimica Acta*, 508, 254-266. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.05.044>
- Lu, R., Zhao, X., Li, J., Niu, P., Yang, B., Wu, H., Wang, W., Song, H., Huang, B., Zhu, N., Bi, Y., Ma, X., Zhan, F., Wang, L., Hu, T., Zhou, H., Hu, Z., Zhou, W., Zhao, L., ... Tan, W. (2020). Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: Implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*, 395(10224), 565-574. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
- Ludwig, S., & Zarbock, A. (2020). Coronaviruses and SARS-CoV-2: A Brief Overview. *Anesthesia & Analgesia*, 131(1), 93-96. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000004845>
- Magwedere, K., Hemberger, M. Y., Hoffman, L. C., & Dziva, F. (2012). Zoonoses: A potential obstacle to the growing wildlife industry of Namibia. *Infection Ecology & Epidemiology*, 2(1), 18365. <https://doi.org/10.3402/iee.v2i0.18365>
- Maier, H. J., Bickerton, E., & Britton, P. (Eds.). (2015). *Coronaviruses: Methods and Protocols* (Vol. 1282). Springer New York. <https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2438-7>
- Masters, P. S. (2006). The Molecular Biology of Coronaviruses. En *Advances in Virus Research* (Vol. 66, pp. 193-292). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0065-3527\(06\)66005-3](https://doi.org/10.1016/S0065-3527(06)66005-3)

- Meyerowitz, E. A., Richterman, A., Gandhi, R. T., & Sax, P. E. (2021). Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Annals of Internal Medicine*, 174(1), 69-79. <https://doi.org/10.7326/M20-5008>
- Mishra, S. K., & Tripathi, T. (2021). One year update on the COVID-19 pandemic: Where are we now? *Acta Tropica*, 214, 105778. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2020.105778>
- Molenaar, R. J., Vreman, S., Hakze-van der Honing, R. W., Zwart, R., de Rond, J., Weesendorp, E., Smit, L. A. M., Koopmans, M., Bouwstra, R., Stegeman, A., & van der Poel, W. H. M. (2020). Clinical and Pathological Findings in SARS-CoV-2 Disease Outbreaks in Farmed Mink ( *Neovison vison* ). *Veterinary Pathology*, 57(5), 653-657. <https://doi.org/10.1177/0300985820943535>
- Monchatre-Leroy, E., Boué, F., Boucher, J.-M., Renault, C., Moutou, F., Ar Gouilh, M., & Umhang, G. (2017). Identification of Alpha and Beta Coronavirus in Wildlife Species in France: Bats, Rodents, Rabbits, and Hedgehogs. *Viruses*, 9(12), 364. <https://doi.org/10.3390/v9120364>
- Newman, A., Smith, D., Ghai, R. R., Wallace, R. M., Torchetti, M. K., Loiacono, C., Murrell, L. S., Carpenter, A., Moroff, S., Rooney, J. A., & Barton Behravesh, C. (2020). First Reported Cases of SARS-CoV-2 Infection in Companion Animals—New York, March–April 2020. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 69(23), 710-713. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6923e3>
- Oreshkova, N., Molenaar, R. J., Vreman, S., Harders, F., Oude Munnink, B. B., Hakze-van der Honing, R. W., Gerhards, N., Tolsma, P., Bouwstra, R., Sikkema, R. S., Tacken, M. G., de Rooij, M. M., Weesendorp, E., Engelsma, M. Y., Brusckke, C. J., Smit, L. A., Koopmans, M., van der Poel, W. H., & Stegeman, A. (2020). SARS-CoV-2 infection in farmed minks, the Netherlands, April and May 2020. *Eurosurveillance*, 25(23). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.23.2001005>
- Oude Munnink, B. B., Sikkema, R. S., Nieuwenhuijse, D. F., Molenaar, R. J., Munger, E., Molenkamp, R., van der Spek, A., Tolsma, P., Rietveld, A., Brouwer, M., Bouwmeester-Vincken, N., Harders, F., Hakze-van der Honing, R., Wegdam-Blans, M. C. A., Bouwstra, R. J., GeurtsvanKessel, C., van der Eijk, A. A., Velkers, F. C., Smit, L. A. M., ... Koopmans, M. P. G. (2021). Transmission of SARS-CoV-2 on mink farms between humans and mink and back to humans. *Science*, 371(6525), 172-177. <https://doi.org/10.1126/science.abe5901>

- Parasher, A. (2020). COVID-19: Current understanding of its pathophysiology, clinical presentation and treatment. *Postgraduate Medical Journal*, postgradmedj-2020-138577. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-138577>
- Pascarella, G., Strumia, A., Piliago, C., Bruno, F., Del Buono, R., Costa, F., Scarlata, S., & Agrò, F. E. (2020). COVID-19 diagnosis and management: A comprehensive review. *Journal of Internal Medicine*, 288(2), 192-206. <https://doi.org/10.1111/joim.13091>
- Pastrian-Soto, G. (2020). Bases Genéticas y Moleculares del COVID-19 (SARS-CoV-2). Mecanismos de Patogénesis y de Respuesta Inmune. *International Journal of Odontostomatology*, 14(3), 331-337. <https://doi.org/10.4067/S0718-381X2020000300331>
- Platto, S., Zhou, J., Wang, Y., Wang, H., & Carafoli, E. (2021). Biodiversity loss and COVID-19 pandemic: The role of bats in the origin and the spreading of the disease. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 538, 2-13. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.10.028>
- Raskin, S. (2020). Genetics of COVID-19. *Jornal de Pediatria*, S0021755720302114. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2020.09.002>
- Rendon-Marin, S., Martinez-Gutierrez, M., Whittaker, G. R., Jaimes, J. A., & Ruiz-Saenz, J. (2021). SARS CoV-2 Spike Protein in silico Interaction With ACE2 Receptors From Wild and Domestic Species. *Frontiers in Genetics*, 12, 571707. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.571707>
- Ruiz, A., & Jiménez-Valera, M. (2020). SARS-CoV-2 y pandemia de síndrome respiratorio agudo (COVID-19). *Ars Pharmaceutica*, 61(2), 63-79. <https://dx.doi.org/10.30827/ars.v61i2.15177>
- Safar, H. A., Mustafa, A. S., & McHugh, T. D. (2020). COVID-19 vaccine development: What lessons can we learn from TB? *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 19(1), 56. <https://doi.org/10.1186/s12941-020-00402-x>
- Sallard, E., Halloy, J., Casane, D., Decroly, E., & van Helden, J. (2021). Tracing the origins of SARS-CoV-2 in coronavirus phylogenies: A review. *Environmental Chemistry Letters*, 19(2), 769-785. <https://doi.org/10.1007/s10311-020-01151-1>

- Saraswathy, N., & Ramalingam, P. (2011). Genome sequencing methods. En *Concepts and Techniques in Genomics and Proteomics* (pp. 95-107). Elsevier. <https://doi.org/10.1533/9781908818058.95>
- Schoeman, D., & Fielding, B. C. (2019). Coronavirus envelope protein: Current knowledge. *Virology Journal*, 16(1), 69. <https://doi.org/10.1186/s12985-019-1182-0>
- Sharun, K., Dhama, K., Pawde, A. M., Gortázar, C., Tiwari, R., Bonilla-Aldana, D. K., Rodríguez-Morales, A. J., de la Fuente, J., Michalak, I., & Attia, Y. A. (2021). SARS-CoV-2 in animals: Potential for unknown reservoir hosts and public health implications. *Veterinary Quarterly*, 41(1), 181-201. <https://doi.org/10.1080/01652176.2021.1921311>
- Sharun, K., Tiwari, R., Natesan, S., & Dhama, K. (2021). SARS-CoV-2 infection in farmed minks, associated zoonotic concerns, and importance of the One Health approach during the ongoing COVID-19 pandemic. *Veterinary Quarterly*, 41(1), 50-60. <https://doi.org/10.1080/01652176.2020.1867776>
- Shi, J., Wen, Z., Zhong, G., Yang, H., Wang, C., Huang, B., Liu, R., He, X., Shuai, L., Sun, Z., Zhao, Y., Liu, P., Liang, L., Cui, P., Wang, J., Zhang, X., Guan, Y., Tan, W., Wu, G., ... Bu, Z. (2020). Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS–coronavirus 2. *Science*, 368(6494), 1016-1020. <https://doi.org/10.1126/science.abb7015>
- Sit, T. H. C., Brackman, C. J., Ip, S. M., Tam, K. W. S., Law, P. Y. T., To, E. M. W., Yu, V. Y. T., Sims, L. D., Tsang, D. N. C., Chu, D. K. W., Perera, R. A. P. M., Poon, L. L. M., & Peiris, M. (2020). Infection of dogs with SARS-CoV-2. *Nature*, 586(7831), 776-778. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2334-5>
- Sohrabi, C., Alsafi, Z., O'Neill, N., Khan, M., Kerwan, A., Al-Jabir, A., Iosifidis, C., & Agha, R. (2020). World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *International Journal of Surgery*, 76, 71-76. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2020.02.034>
- Stout, A. E., André, N. M., Jaimes, J. A., Millet, J. K., & Whittaker, G. R. (2020). Coronaviruses in cats and other companion animals: Where does SARS-CoV-2/COVID-19 fit? *Veterinary Microbiology*, 247, 108777. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2020.108777>

- Su, S., Wong, G., Shi, W., Liu, J., Lai, A. C. K., Zhou, J., Liu, W., Bi, Y., & Gao, G. F. (2016). Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends in Microbiology*, 24(6), 490-502. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2016.03.003>
- Sun, K., Gu, L., Ma, L., & Duan, Y. (2021). Atlas of ACE2 gene expression reveals novel insights into transmission of SARS-CoV-2. *Heliyon*, 7(1), e05850. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e05850>
- Tiwari, R., Dhama, K., Sharun, K., Iqbal Yattoo, Mohd., Malik, Y. S., Singh, R., Michalak, I., Sah, R., Bonilla-Aldana, D. K., & Rodriguez-Morales, A. J. (2020). COVID-19: Animals, veterinary and zoonotic links. *Veterinary Quarterly*, 40(1), 169-182. <https://doi.org/10.1080/01652176.2020.1766725>
- Umakanthan, S., Sahu, P., Ranade, A. V., Bukelo, M. M., Rao, J. S., Abrahao-Machado, L. F., Dahal, S., Kumar, H., & KV, D. (2020). Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Postgraduate Medical Journal*, 96(1142), 753. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-138234>
- van Doremalen, N., Bushmaker, T., Morris, D. H., Holbrook, M. G., Gamble, A., Williamson, B. N., Tamin, A., Harcourt, J. L., Thornburg, N. J., Gerber, S. I., Lloyd-Smith, J. O., de Wit, E., & Munster, V. J. (2020). Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *New England Journal of Medicine*, 382(16), 1564-1567. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973>
- Ventrice, E. A., Martí-Sistac, O., Gonzalvo, R., Villagrà, A., López-Aguilar, J., & Blanch, L. (2007). Mecanismos biofísicos, celulares y modulación de la lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica. *Medicina Intensiva*, 31(2), 73-82. [https://doi.org/10.1016/S0210-5691\(07\)74779-4](https://doi.org/10.1016/S0210-5691(07)74779-4)
- V'kovski, P., Kratzel, A., Steiner, S., Stalder, H., & Thiel, V. (2021). Coronavirus biology and replication: Implications for SARS-CoV-2. *Nature Reviews Microbiology*, 19(3), 155-170. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00468-6>
- Wang, H., Shao, J., Luo, X., Chuai, Z., Xu, S., Geng, M., & Gao, Z. (2020). Wildlife consumption ban is insufficient. *Science*, 367(6485), 1435-1435. <https://doi.org/10.1126/science.abb6463>

- Wang, M.-Y., Zhao, R., Gao, L.-J., Gao, X.-F., Wang, D.-P., & Cao, J.-M. (2020). SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, *10*, 587269. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.587269>
- Weiss, S. R., & Navas-Martin, S. (2005). Coronavirus Pathogenesis and the Emerging Pathogen Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, *69*(4), 635-664. <https://doi.org/10.1128/MMBR.69.4.635-664.2005>
- Wiersinga, W. J., Rhodes, A., Cheng, A. C., Peacock, S. J., & Prescott, H. C. (2020). Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*, *324*(8), 782. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839>
- Wrobel, A. G., Benton, D. J., Xu, P., Calder, L. J., Borg, A., Roustan, C., Martin, S. R., Rosenthal, P. B., Skehel, J. J., & Gamblin, S. J. (2021). Structure and binding properties of Pangolin-CoV spike glycoprotein inform the evolution of SARS-CoV-2. *Nature Communications*, *12*(1), 837. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21006-9>
- Wrobel, A. G., Benton, D. J., Xu, P., Roustan, C., Martin, S. R., Rosenthal, P. B., Skehel, J. J., & Gamblin, S. J. (2020). SARS-CoV-2 and bat RaTG13 spike glycoprotein structures inform on virus evolution and furin-cleavage effects. *Nature Structural & Molecular Biology*, *27*(8), 763-767. <https://doi.org/10.1038/s41594-020-0468-7>
- Wu, A., Peng, Y., Huang, B., Ding, X., Wang, X., Niu, P., Meng, J., Zhu, Z., Zhang, Z., Wang, J., Sheng, J., Quan, L., Xia, Z., Tan, W., Cheng, G., & Jiang, T. (2020). Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China. *Cell Host & Microbe*, *27*(3), 325-328. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.02.001>
- Wu, Y.-C., Chen, C.-S., & Chan, Y.-J. (2020). The outbreak of COVID-19: An overview. *Journal of the Chinese Medical Association*, *83*(3), 217-220. <https://doi.org/10.1097/JCMA.0000000000000270>
- Xia, S., Lan, Q., Su, S., Wang, X., Xu, W., Liu, Z., Zhu, Y., Wang, Q., Lu, L., & Jiang, S. (2020). The role of furin cleavage site in SARS-CoV-2 spike protein-mediated membrane fusion in the presence or absence of trypsin. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, *5*(1), 92. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0184-0>
- Xiao, K., Zhai, J., Feng, Y., Zhou, N., Zhang, X., Zou, J.-J., Li, N., Guo, Y., Li, X., Shen, X., Zhang, Z., Shu, F., Huang, W., Li, Y., Zhang, Z., Chen, R.-A., Wu, Y.-J., Peng, S.-M., Huang, M., ... Shen,

- Y. (2020). Isolation of SARS-CoV-2-related coronavirus from Malayan pangolins. *Nature*, 583(7815), 286-289. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2313-x>
- Xiao, X., Newman, C., Buesching, C. D., Macdonald, D. W., & Zhou, Z.-M. (2021). Animal sales from Wuhan wet markets immediately prior to the COVID-19 pandemic. *Scientific Reports*, 11(1), 11898. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-91470-2>
- Xu, J., Zhao, S., Teng, T., Abdalla, A. E., Zhu, W., Xie, L., Wang, Y., & Guo, X. (2020). Systematic Comparison of Two Animal-to-Human Transmitted Human Coronaviruses: SARS-CoV-2 and SARS-CoV. *Viruses*, 12(2), 244. <https://doi.org/10.3390/v12020244>
- Zhai, X., Sun, J., Yan, Z., Zhang, J., Zhao, J., Zhao, Z., Gao, Q., He, W.-T., Veit, M., & Su, S. (2020). Comparison of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Spike Protein Binding to ACE2 Receptors from Human, Pets, Farm Animals, and Putative Intermediate Hosts. *Journal of Virology*, 94(15), e00831-20, /jvi/94/15/JVI.00831-20.atom. <https://doi.org/10.1128/JVI.00831-20>
- Zhang, Y.-Z., & Holmes, E. C. (2020). A Genomic Perspective on the Origin and Emergence of SARS-CoV-2. *Cell*, 181(2), 223-227. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.03.035>
- Zhou, H., Chen, X., Hu, T., Li, J., Song, H., Liu, Y., Wang, P., Liu, D., Yang, J., Holmes, E. C., Hughes, A. C., Bi, Y., & Shi, W. (2020). A Novel Bat Coronavirus Closely Related to SARS-CoV-2 Contains Natural Insertions at the S1/S2 Cleavage Site of the Spike Protein. *Current Biology*, 30(11), 2196-2203.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.05.023>
- Zhou, P., Yang, X.-L., Wang, X.-G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., Si, H.-R., Zhu, Y., Li, B., Huang, C.-L., Chen, H.-D., Chen, J., Luo, Y., Guo, H., Jiang, R.-D., Liu, M.-Q., Chen, Y., Shen, X.-R., Wang, X., ... Shi, Z.-L. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579(7798), 270-273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>

## 7. WEBGRAFÍA

Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. (2020). *Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV)*. Recuperado de: <https://talk.ictvonline.org/information/members606089945/w/members/471/coronaviridae-study-group>

Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. (2020). *COVID-19 Data in motion*. Recuperado de: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>

Ministerio de Sanidad. (2021). *Estrategia de detección precoz, vigilancia y control de COVID-19*. Recuperado de: [https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/COVID19\\_Estrategia\\_vigilancia\\_y\\_control\\_e\\_indicadores.pdf](https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/COVID19_Estrategia_vigilancia_y_control_e_indicadores.pdf)

National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). (2020). *Images of Novel Coronavirus SARS-CoV-2 Now Available* [Fotografía]. Recuperado de: <https://www.niaid.nih.gov/news-events/novel-coronavirus-sarscov2-images>

Nature Picture Library. (2020). *Civeta de las Palmeras* [Fotografía]. Recuperado de: [https://www.naturepl.com/stock-photo/masked-palm-civet-\(paguma-larvata\)-victoria-peak-hong-kong-china/search/detail-0\\_01657914.html](https://www.naturepl.com/stock-photo/masked-palm-civet-(paguma-larvata)-victoria-peak-hong-kong-china/search/detail-0_01657914.html)

Nature Picture Library. (2020). *Dromedario* [Fotografía]. Recuperado de: [https://www.naturepl.com/stock-photo/dromedary-camel-\(camelus-dromedarius\)-calf-oriental-great-erg-sand-dunes-jbil/search/detail-0\\_01524402.html](https://www.naturepl.com/stock-photo/dromedary-camel-(camelus-dromedarius)-calf-oriental-great-erg-sand-dunes-jbil/search/detail-0_01524402.html)

Nature Picture Library. (2020). *Pangolín Malayo* [Fotografía]. Recuperado de: <https://www.naturepl.com/stock-photo-malayan-pangolin-nature-image00551492.html>

Organización Mundial de la Salud (2020a). *Alocución de apertura del Director General de la OMS en la rueda de prensa sobre la COVID-19 celebrada el 11 de marzo de 2020*. Recuperado de:

<https://www.naturepl.com/stock-photo-malayan-pangolin-nature-image00551492.html>

Organización Mundial de la Salud (OMS). (2021). *Estudio mundial convocado por la OMS sobre los orígenes del SARS-CoV-2*. Recuperado de: <https://www.who.int/publications/i/item/who-convened-global-study-of-origins-of-sars-cov-2-china-part>

Organización Mundial de la Salud (OMS). (2020b). *Información básica sobre la COVID-19*.

Recuperado de: <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19>

Organización Mundial de la Salud (OMS). (2020c). *Zoonosis*. Recuperado de:

<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/zoonoses>

Redacción Médica. (2021). *Detectado un segundo brote de Covid en una granja de visones de*

*Galicia* [Fotografía]. Recuperado de:

<https://www.redaccionmedica.com/autonomias/galicia/detectado-segundo-brote-covid-granja-visones-galicia-4151>

**ANEXO I:** Total de artículos seleccionados para la elaboración del Punto 4 (Resultados y discusión)

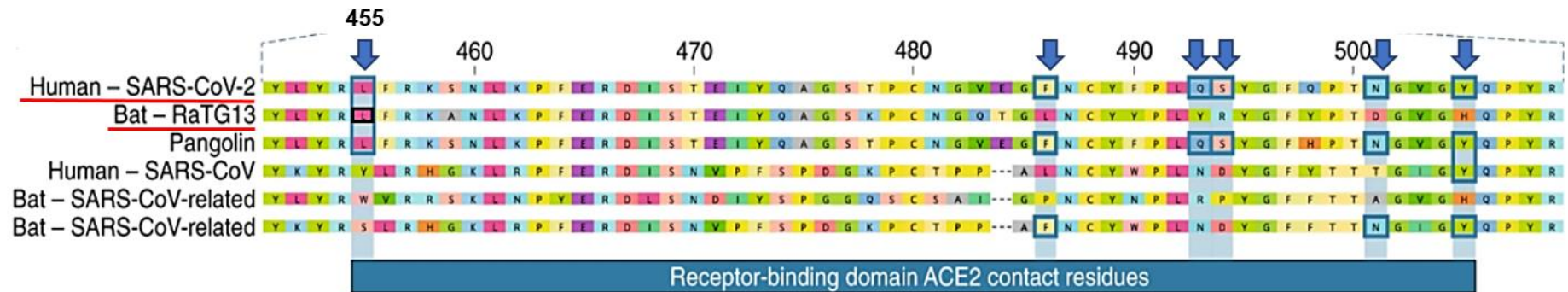
ARTÍCULOS SELECCIONADOS				
Base de datos	Título	Autor	Año	Revista
Google Scholar	<i>Isolation and Characterization of Viruses Related to the SARS Coronavirus from Animals in Southern China</i>	Guan	2003	<i>Science</i>
Google Scholar	<i>Bats Are Natural Reservoirs of SARS-Like Coronaviruses</i>	Li	2005	<i>Science</i>
PubMed	<i>DBatVir: the database of bat-associated viruses</i>	Chen et al.	2014	<i>Database</i>
PubMed	<i>Captive breeding of pangolins: current status, problems and future prospects</i>	Hua et al.	2015	<i>Zookeys</i>
PubMed	<i>Bat Coronaviruses in China</i>	Fan et al.	2019	<i>Viruses</i>
Google Scholar	<i>Host Determinants of MERS-CoV Transmission and Pathogenesis</i>	Widalgo et al.	2019	<i>Viruses</i>
PubMed	<i>Cross-species transmission of the newly identified coronavirus 2019-nCoV</i>	Ji et al.	2020	<i>Journal of Medical Virology</i>
ScienceDirect	<i>Genetic evolution analysis of 2019 novel coronavirus and coronavirus from other species</i>	Li et al.	2020	<i>Infection, Genetics and Evolution</i>
GoogleScholar	<i>A qualitative study of zoonotic risk factors among rural communities in southern China</i>	Li et al.	2020	<i>International Health</i>
PubMed	<i>The proximal origin of SARS-CoV-2</i>	Andersen et al.	2020	<i>Nature Medicine</i>
ScienceDirect	<i>A Genomic Perspective on the Origin and Emergence of SARS-CoV-2</i>	Zhang y Holmes	2020	<i>Cell</i>
PubMed	<i>A Novel Bat Coronavirus Closely Related to SARS-CoV-2 Contains Natural Insertions at the S1/S2 Cleavage Site of the Spike Protein</i>	Zhou et al.	2020	<i>Current Biology</i>
PubMed	<i>A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin</i>	Zhou et al.	2020	<i>Nature</i>
ScienceDirect	<i>Novel human coronavirus (SARS-CoV-2): A lesson from animal coronaviruses</i>	Decaro y Lorusso	2020	<i>Veterinary Microbiology</i>

ARTÍCULOS SELECCIONADOS				
Base de datos	Título	Autor	Año	Revista
PubMed	<i>Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Transmission</i>	Killerby et al.	2020	<i>Emerging Infectious Diseases</i>
PubMed	<i>COVID-19: animals, veterinary and zoonotic links</i>	Tiwari et al.	2020	<i>Veterinary Quarterly</i>
PubMed	<i>Wildlife consumption ban is insufficient</i>	Wang et al.	2020	<i>Science</i>
PubMed	<i>SARS-CoV-2 Infection in Dogs and Cats: Facts and Speculations</i>	Decaro et al.	2020	<i>Frontiers in Veterinary Science</i>
PubMed	<i>A Multibasic Cleavage Site in the Spike Protein of SARS-CoV-2 Is Essential for Infection of Human Lung Cells</i>	Hoffmann et al.	2020	<i>Molecular Cell</i>
PubMed	<i>The role of furin cleavage site in SARS-CoV-2 spike protein-mediated membrane fusion in the presence or absence of trypsin</i>	Xia et al.	2020	<i>Signal Transduction and Targeted Therapy</i>
PubMed	<i>SARS-CoV-2 and bat RaTG13 spike glycoprotein structures inform on virus evolution and furin-cleavage effects</i>	Wrobel et al.	2020	<i>Nature Structural &amp; Molecular Biology</i>
PubMed	<i>Isolation of SARS-CoV-2-related coronavirus from Malayan pangolins</i>	Xiao et al.	2020	<i>Nature</i>
Google Scholar	<i>Enlaces zoonóticos del coronavirus SARS-COV-2</i>	Iannacone et al.	2020	<i>Cátedra Villarreal</i>
PubMed	<i>SARS-CoV-2 infection in farmed minks, the Netherlands, April and May 2020</i>	Oreshkova et al.	2020	<i>Eurosurveillance</i>
Google Scholar	<i>Clinical and Pathological Findings in SARS-CoV-2 Disease Outbreaks in Farmed Mink (Neovison vison)</i>	Molenaar et al.	2020	<i>Veterinary Pathology</i>
Pubmed	<i>Potential Zoonotic Origins of SARS-CoV-2 and Insights for Preventing Future Pandemics Through One Health Approach</i>	Konda et al.	2020	<i>Cureus</i>
Google Scholar	<i>Illicit Wildlife Trade, Wet Markets, and COVID-19: Preventing Future Pandemics</i>	Aguirre et al.	2020	<i>World Medical &amp; Health Policy</i>

ARTÍCULOS SELECCIONADOS				
Base de datos	Título	Autor	Año	Revista
PubMed	<i>Are pangolins the intermediate host of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2)?</i>	Liu et al.	2020	<i>PLOS Pathogens</i>
PubMed	<i>Infection of dogs with SARS-CoV-2</i>	Sit et al.	2020	<i>Nature</i>
PubMed	<i>SARS-CoV-2 Natural Transmission from Human to Cat, Belgium, March 2020</i>	Garigliany et al.	2020	<i>Emerging Infectious Diseases</i>
PubMed	<i>First Reported Cases of SARS-CoV-2 Infection in Companion Animals — New York, March–April 2020</i>	Newman et al.	2020	<i>Morbidity and Mortality Weekly Report</i>
GoogleScholar	<i>COVID-19 pandemic: current knowledge about the role of pets and other animals in disease transmission</i>	Kiros et al.	2020	<i>Virology Journal</i>
GoogleScholar	<i>Coronaviruses in cats and other companion animals: Where does SARS-CoV-2/COVID-19 fit?</i>	Stout et al.	2020	<i>Veterinary Microbiology</i>
PubMed	<i>Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS–coronavirus 2</i>	Shi et al.	2020	<i>Science</i>
ScienceDirect	<i>Infection and Rapid Transmission of SARS-CoV-2 in Ferrets</i>	Kim et al.	2020	<i>Cell Host &amp; Microbe</i>
PubMed	<i>Comparison of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Spike Protein Binding to ACE2 Receptors from Human, Pets, Farm Animals, and Putative Intermediate Hosts</i>	Zhai et al.	2020	<i>Virology Journal</i>
PubMed	<i>SARS-CoV-2 in animals: potential for unknown reservoir hosts and public health implications</i>	Sharun et al.	2021	<i>Veterinary Quarterly</i>
ScienceDirect	<i>Atlas of ACE2 gene expression reveals novel insights into transmission of SARS-CoV-2</i>	Sun et al.	2021	<i>Heliyon</i>
GoogleScholar	<i>Animal Coronaviruses and SARS-COV-2 in Animals, What Do We Actually Know?</i>	Bonilauri y Rugna	2021	<i>Life</i>

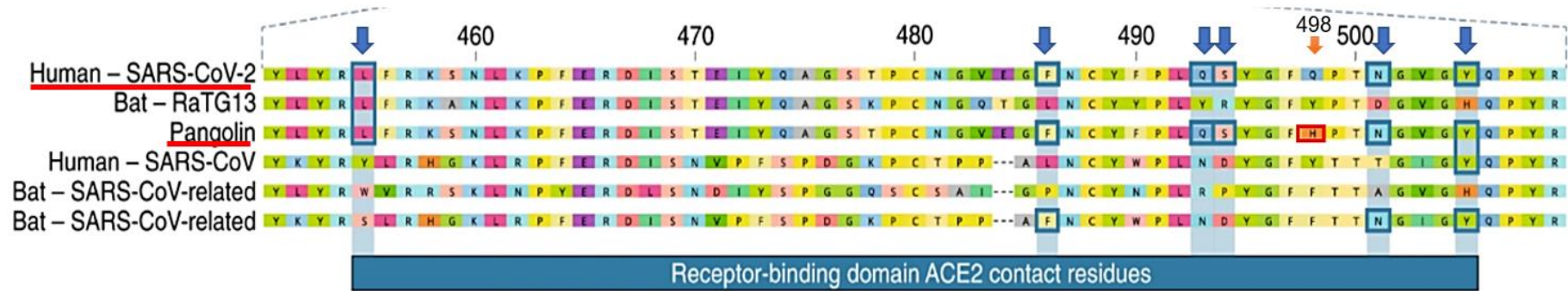
ARTÍCULOS SELECCIONADOS				
Base de datos	Título	Autor	Año	Revista
PubMed	<i>Biodiversity loss and COVID-19 pandemic: The role of bats in the origin and the spreading of the disease</i>	Platto et al.	2021	<i>Biochemical and Biophysical Research Communications</i>
PubMed	<i>Tracing the origins of SARS-COV-2 in coronavirus phylogenies: a review</i>	Sallard et al.	2021	<i>Environmental Chemistry Letters</i>
Google Scholar	<i>Bats, pangolins, minks and other animals - villains or victims of SARS-CoV-2?</i>	do Vale et al.	2021	<i>Veterinary Research Communications</i>
ScienceDirect	<i>Unraveling the Zoonotic Origin and Transmission of SARS-CoV-2</i>	Banerjee et al.	2021	<i>Trends in Ecology &amp; Evolution</i>
Google Scholar	<i>SARS-CoV-2 infection in farmed minks, associated zoonotic concerns, and importance of the One Health approach during the ongoing COVID-19 pandemic</i>	Sharun et al.	2021	<i>Veterinary Quarterly</i>
PubMed	<i>SARS-CoV-2 and the human-animal interface: outbreaks on mink farms</i>	Koopmans	2021	<i>The Lancet Infectious Diseases</i>
PubMed	<i>Preliminary report of an outbreak of SARS-CoV-2 in mink and mink farmers associated with community spread, Denmark, June to November 2020</i>	Larsen et al.	2021	<i>Eurosurveillance</i>
PubMed	<i>Transmission of SARS-CoV-2 on mink farms between humans and mink and back to humans</i>	Oude Munnik et al.	2021	<i>Science</i>
PubMed	<i>First Description of SARS-CoV-2 Infection in Two Feral American Mink (Neovison vison) Caught in the Wild</i>	Aguiló-Gisbert et al.	2021	<i>Animals</i>
PubMed	<i>SARS-CoV-2 host diversity: An update of natural infections and experimental evidence</i>	Hossain et al.	2021	<i>Journal of Microbiology, Immunology and Infection</i>
PubMed	<i>SARS CoV-2 Spike Protein in silico Interaction With ACE2 Receptors From Wild and Domestic Species</i>	Rendon-Marin et al.	2021	<i>Frontiers in Genetics</i>

**ANEXO II:** Comparación de secuencias genómicas para la región del RBD de SARS-CoV-2 y Bat-CoV-RaTG13.



Descripción: Las flechas y los resaltos azules verticales de la figura indican las posiciones dónde se ubican los 6 aminoácidos clave que forman el RBD. Comparando dichas posiciones entre SARS-CoV-2 y Bat-CoV-RaTG13, se aprecia cómo sólo el aminoácido L (recuadro negro) ubicado en la posición 455, es el único coincidente entre ambos. Nota: Adaptado de “*The proximal origin of SARS-CoV-2*” por Andersen et al., 2020, *Nature Medicine*, 26, p.450-452. Copyright 2020 por Creative Commons.

**ANEXO III:** Comparación de secuencias genómicas para la región del RBD de SARS-CoV-2 y Pangolin-CoV



Descripción: Las flechas y los resaltos azules verticales de la figura indican las posiciones dónde se ubican los 6 aminoácidos clave que forman el RBD. Comparando dichas posiciones entre SARS-CoV-2 y Pangolin-CoV, se aprecia cómo sólo el aminoácido H (recuadro rojo) ubicado en la posición 498 (flecha naranja), es el único no coincidente entre ambos. Nota: Adaptado de “The proximal origin of SARS-CoV-2” por Andersen et al., 2020, *Nature Medicine*, 26, p.450-452. Copyright 2020 por Creative Commons.