

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE GUANTÁNAMO.

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE GUANTÁNAMO.

AMBIMED 2021

TEMÁTICA: COVID-19. Prevención y promoción con enfoque ambiental.

Epidemiología Genética del Sars Cov 2| Genetic Epidemiology of the SARS COV 2

AUTORES: Yanier Espinosa-Goire¹; José Manuel Padilla-González²; Mariam Espinal-González³

¹Estudiante de Primer Año de la Carrera de Medicina. Universidad de Ciencias Médicas Guantánamo. Facultad de Ciencias Médicas Guantánamo. Autor Principal. ID: <https://orcid.org/0000-0003-1026-7932>. Correo: yanier@infomed.sld.cu. Teléfono Móvil: +5359798062

²Estudiante de Primer Año de la Carrera de Medicina. Universidad de Ciencias Médicas Guantánamo. Facultad de Ciencias Médicas Guantánamo. Correo: josem.pg@nauta.cu ID: <https://orcid.org/0000-0001-8781-2885>. Teléfono Móvil: 55941433.

³Estudiante de Segundo Año de la carrera de Medicina. Universidad de Ciencias Médicas Guantánamo. Facultad de Ciencias Médicas Guantánamo. Correo: mariamespinalgonzalez@gmail.com ID: <https://orcid.org/0000-0001.8221.8289>.

TUTOR: Msc. Inés María Creagh Bandera *

* Lic. Bioquímica. Especialidad Microbiología. Profesora Auxiliar. Máster en Infectología. ID: <http://orcid.org/0000-0002-8282-6003>.



AGOSTO 2021

AÑO 63 DE LA REVOLUCIÓN.

RESUMEN

Introducción: Se acepta que, la epidemiología se refiere al “estudio de la distribución, y el control de los estados poblacionales relacionados con la salud”. A fines de diciembre de 2019 China informaba sobre grupos de pacientes que presentaban una neumonía de etiología desconocida. Posteriormente El Comité Internacional de Taxonomía de Virus lo nombró SARS-CoV-2. El acceso al genoma completo como marcador y los métodos que permiten combinar información del genoma están llevando a que la epidemiología genómica sea un campo que permita hacer una vigilancia epidemiológica prácticamente en tiempo real.

Objetivo: Describir los aspectos más destacados sobre la Epidemiología del virus SARS COV 2.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo- reflexivo de revisión bibliográfica sobre la Epidemiología Genética del SARS COV 2. Se tomó en cuenta las recomendaciones realizadas por: Organización Mundial de la Salud (OMS), Organización Panamericana de la Salud (OPS) entre otros. Se utilizaron 28 referencias bibliográficas.

Desarrollo: Este virus posee una muy estrecha relación con Bat-CoV-RaTG13, un coronavirus de murciélago. Los Betacoronavirus zoonóticos están filogenéticamente relacionados con coronavirus de murciélagos, los cuales podrían haber sido su fuente para el hombre, ya sea directamente o a través de un hospedero intermediario. La literatura científica señala que existe un enlace potencial entre los murciélagos como hospedero natural y pangolines como hospederos intermediarios con el COVID-19.

Conclusiones: Los animales tienen un papel crítico en el inicio y evolución del brote. Es muy importante el estudio de la Epidemiología Genética del SARS-COV-2 para descartar todas las posibles fuentes de transmisión.

Palabras Claves: Epidemiología, SARS COV 2, COVID-19, genética, zoonosis.

ABSTRACT

Introducción: It is accepted that, the epidemiology refers to the “I study of the distribution, and the control of the populational states related with the health”. at the end of December of 2019 China he/she informed on patients' groups that presented a pneumonia of unknown etiology. Later on The International Committee of Taxonomy of Virus named him SARS-CoV-2. The access to the complete genoma as marker and the methods that allow to combine information of the genoma is taking to that the epidemiology genomic is a field that allows to make an epidemic surveillance practically in real time.

Objective: To describe the most outstanding aspects on the Epidemiology of the virus SARS COV 2.

Methods: Was carried out a descriptive study - reflexive of bibliographical revision on the Genetic Epidemiology of the SARS COV 2. he/she took into account the recommendations carried out for: World organization of the Health (WOH), Pan-American Organization of the Health (POH) among others. 28 bibliographical references were used.

Development: This virus possesses a very narrow relationship with Bat-CoV-RaTG13, a bat coronavirus. The Betacoronavirus zoonóticos filogenéticamente related with coronavirus of bats is, which could have been their source for the man, either directly or through an intermediary guest. The scientific literature points out that a potential connection exists between the bats like natural guest and pangolines like guest middlemen with the COVID-19.

Conclusions: The animals have a critical paper in the beginning and evolution of the bud. It is very important the study of the Genetic Epidemiology of the SARS-COV-2 to discard all the possible transmission sources.

Key words: Epidemiology, SARS COV 2, COVID-19, genetics, zoonosis.

INTRODUCCIÓN

Se acepta que, en la definición habitual y clásica, la epidemiología se refiere al “estudio de la distribución, los determinantes y el control de los estados y de los eventos poblacionales relacionados con la salud”¹. También se define como la ciencia que tiene como propósito describir y explicar la dinámica de la salud poblacional, identificar los elementos que la componen y comprender las fuerzas que la gobiernan, a fin de desarrollar acciones tendientes a conservar y promover la salud de la población.²

Para la epidemiología, el término condiciones de salud no se limita a la ocurrencia de enfermedades y, por esta razón, su estudio incluye todos aquellos eventos relacionados directa o indirectamente con la salud, comprendiendo este concepto en forma amplia. En consecuencia, la epidemiología investiga, bajo una perspectiva poblacional: a) la distribución, frecuencia y determinantes de la enfermedad y sus consecuencias biológicas, psicológicas y sociales; b) la distribución y frecuencia de los marcadores de enfermedad; c) la distribución, frecuencia y determinantes de los riesgos para la salud; d) las formas de control de las enfermedades, de sus consecuencias y de sus riesgos, y e) las modalidades e impacto de las respuestas adoptadas para atender todos estos eventos. Para su operación, la epidemiología combina principios y conocimientos generados por las ciencias biológicas y sociales y aplica metodologías de naturaleza cuantitativa y cualitativa.³

Los intentos para explicar el modo de aparición y propagación de las enfermedades son tan antiguos como el hombre. Probablemente Hipócrates fue el primero en hacer referencia a la palabra epidemias, en un texto con ese nombre escrito en el siglo V antes de nuestra era. Hipócrates describe algunas de ellas, como la ocurrida en la isla de Tasos entre los «jóvenes que frecuentan el gimnasio y que padecen flegmasía de testículos y que desaparece sin fenómenos críticos». Durante los siguientes veinte siglos la disciplina fue parte de las acciones de control realizadas por la Iglesia o el Estado a fin de mantener lejos del cuerpo social las enfermedades epidémicas. De acuerdo con la mayor parte de la literatura antigua, desde hace varios siglos existen las prácticas del aislamiento y la cuarentena. En tales casos puede apreciarse un

concepto primitivo de transmisión, relacionado con los «miasmas» que emanaban del enfermo o los objetos que lo rodeaban.⁴⁻⁵

Si bien ya se habían acuñado con anterioridad expresiones tales como “genética epidemiológica” y “genética poblacional clínica”, Morton y Chung fueron los primeros en denominar epidemiología genética a la disciplina que se ocupa de controlar y prevenir las enfermedades. Su medio es la identificación de la función que cumplen los factores genéticos, en interacción con factores ambientales, en el origen de las enfermedades en los seres humanos⁶.

El acceso al genoma completo como marcador, los métodos que permiten combinar información del genoma y diversidad de las muestras con datos epidemiológicos y el hecho de que poco a poco se está llegando a secuenciar casi en tiempo real, están llevando a que la epidemiología genómica sea un campo que permita hacer una vigilancia epidemiológica prácticamente en tiempo real. Detecta con mucha precisión la aparición de brotes de diferentes enfermedades infecciosas.⁷

A fines de diciembre de 2019, los centros de salud locales en Wuhan, provincia de Hubei, China informaban sobre grupos de pacientes que presentaban una neumonía de etiología desconocida. Desde el principio, se advertía que estos grupos de pacientes estaban vinculados epidemiológicamente con un mercado mayorista de mariscos de la ciudad. Posteriormente, científicos chinos identificaron al agente causal como un nuevo coronavirus (CoV) y su secuencia genómica se hizo pública por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que más tarde anunció el nombre oficial de la nueva enfermedad como “enfermedad por coronavirus 2019” (COVID-19); y El Comité Internacional de Taxonomía de Virus lo nombró SARS-CoV-2.⁸

La rápida diseminación de la enfermedad COVID-19 por el planeta, desde que se registraron los primeros casos, ha demandado de las autoridades gubernamentales y sanitarias de los países del orbe la adopción de medidas emergentes para hacer frente a la pandemia, declarada el 11 de marzo por la OMS.⁹

Los primeros casos de COVID-19 en Cuba se confirmaron el pasado 11 de marzo, el mismo día en que la OMS declaró oficialmente esta enfermedad como una nueva pandemia. Desde entonces, el Ministerio de Salud Pública de Cuba (MINSAP) pasó a ejecutar el plan intersectorial que había elaborado dos meses antes junto con la Defensa Civil, aprobado por las autoridades centrales del gobierno a finales de enero.¹⁰

En la provincia Guantánamo se cumple con rigurosidad la pesquisa activa a la población, aprovechando el autopesquisador virtual y el aislamiento a tiempo de los sospechosos y positivos al nuevo coronavirus. La puesta en funcionamiento del nuevo laboratorio de Biología Molecular agilizó el análisis de las muestras de PCR en Tiempo Real. Desde que el pasado año comenzó la pandemia ya se han acumulado más de 60000 muestras de PCR procesadas. De ese total, más de 4050 fueron positivas al SARS CoV-2 y más de 4000 personas se han recuperado¹¹.

Por lo antes expuesto un correcto estudio epidemiológico –genético del Sars Cov 2 permite esclarecer la distribución, frecuencia y determinantes de la enfermedad COVID-19 y sus consecuencias biológicas, psicológicas y sociales, la distribución, frecuencia y determinantes de los riesgos para la salud y el impacto de las respuestas adoptadas para atender todos estos eventos sanitarios.

Se propone como **Problema Científico**: ¿Cuáles son los aspectos más destacados en relación con la Epidemiología Genética del Sars Cov 2?

Objetivo: Describir los aspectos relevantes de la Epidemiología Genética del Sars Cov 2.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para la elaboración del presente trabajo se revisó la bibliografía publicada en formato web y disponible en PubMed, SciELO, Infomed, Medline. También se tomó en cuenta las recomendaciones realizadas por los siguientes organismos: Organización Mundial de la Salud (OMS), Organización Panamericana de la Salud (OPS), Centers for Disease Control and Prevention (CDC), European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) y Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND). Se consideraron las publicaciones realizadas hasta el 28 de agosto del 2021. Se utilizaron 28 referencias bibliográficas.

DESARROLLO

El 31 de diciembre de 2019, la República Popular China notificó un grupo de casos de neumonía de etiología desconocida, identificados posteriormente el 9 de enero de 2020 como un nuevo coronavirus por el Centro Chino para el Control y la Prevención de Enfermedades. El 30 de enero de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró el actual brote como una Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional (ESPII). El 11 de febrero, la OMS nombró a la enfermedad COVID-19, abreviatura de "enfermedad por coronavirus 2019" (COVID-19) y el Comité Internacional sobre la Taxonomía de los Virus (ICTV por sus siglas en inglés) anunció "coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARSCoV-2)" como el nombre del nuevo virus que causa COVID-19. El 11 de marzo de 2020, COVID-19 fue declarada una pandemia por el Director General de la OMS y el 31 de julio el Director General de la OMS declaró que el brote de COVID-19 sigue constituyendo una ESPII.¹²

Los virus cambian constantemente y esto incluye al Sars Cov 2. Estas variaciones genéticas se producen con el paso del tiempo y pueden dar lugar a la aparición de nuevas variantes que podrían tener características diferentes. El genoma del virus SARS COV 2 codifica instrucciones organizadas en secciones, llamadas genes, para crear el virus. Los científicos utilizan un proceso llamado secuenciación genómica para decodificar los genes y obtener más información acerca del virus. A través de la secuenciación genómica, los científicos pueden identificar al SARS COV 2 y monitorear sus cambios a lo largo del tiempo.¹³

Se ha evidenciado que SARS-CoV-2 es un virus altamente contagioso y transmisible entre los humanos. El ritmo básico de reproducción o número reproductivo básico (R_0) da cuenta de la cantidad de personas que un huésped enfermo puede infectar. Si el $R_0 < 1$, la enfermedad desaparece después de un periodo de tiempo, mientras que si el $R_0 > 1$, la enfermedad se propaga entre las personas. Las OMS ha estimado que para SARS-CoV-2 existe un R_0 que oscila entre 1.4 y 2.5. El principal modo de transmisión de la enfermedad es por medio de la inhalación de gotitas respiratorias desde una persona infectada a otra existiendo un contacto estrecho entre ambas. Según la epidemiología, el período de incubación del virus oscila entre 2 y 14 días, presentándose la

aparición de síntomas aproximadamente al 5to día. Respecto exámenes de laboratorio, se ha evidenciado que en la mayoría de los pacientes se presentan recuentos normales a disminuidos de glóbulos blancos y plaquetas, lo que podría indicar, presencia de linfocitopenia, trombocitopenia y leucopenia. En un estudio en 1099 pacientes infectados con SARS-CoV-2 de diferentes provincias de China, se observó que la tasa de linfocitos estaba por debajo del rango normal en el 83,2 % de los pacientes, la tasa de plaquetas estaba por debajo del rango normal en el 36,2 % y la tasa de leucocitos fue menor que el rango normal en el 33,7 % de los casos.⁸

El genoma de SARS-CoV-2 está formado por una única cadena de RNA monocatenario de polaridad positiva (+ssRNA) de aproximadamente 30.000 pares de bases. Esta cadena de RNA se asemeja, estructuralmente a un RNA mensajero (RNAm) de células eucarióticas, ya que, presenta un capuchón metilado (cap) en el extremo 5' y una cola poliadenilada (poli-A) en el extremo 3', lo que le da un gran parecido a los RNAm de la célula huésped. Sin embargo, a diferencia de los RNAm eucarióticos, este genoma viral contiene al menos seis marcos abiertos de lectura (ORF). El genoma de SARSCoV-2 se puede dividir en tres tercios. Los dos primeros tercios (más cerca del extremo 5') codifican para el gen de la replicasa viral. Este gen está constituido por dos ORF (ORF 1a y ORF 1b), los que, al comienzo de la infección, serán traducidos directamente en dos poliproteínas de gran tamaño llamadas pp1a y pp1ab. Estas poliproteínas posteriormente serán procesadas proteolíticamente para generar 16 proteínas no estructurales (nsps), las cuales estarán implicadas en la replicación del genoma viral y en la transcripción de RNAm subgenómicos (sgRNAs). El último tercio del genoma (más cerca del extremo 3') codifica los genes de las 4 proteínas estructurales principales (proteína (S), proteína (M), proteína (E) y proteína (N)) y lo genes de las proteínas accesorias (proteína (HE), 3, 7a, entre otras).⁸

El virus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo tipo-2 (SARS-CoV-2), causante de COVID-19, se ubica taxonómicamente en la familia Coronaviridae. Esta familia se subdivide en cuatro géneros: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus y Deltacoronavirus. Muchos coronavirus

de los cuatro géneros mencionados son causantes de enfermedades en animales domésticos, y por lo tanto son principalmente de interés veterinario. Los coronavirus de importancia médica conocidos hasta hoy son siete, y pertenecen a uno de los dos primeros géneros mencionados. Desde el punto de vista ecoepidemiológico se pueden clasificar en dos grupos: coronavirus adquiridos en la comunidad (o coronavirus humanos, HCoV) y coronavirus zoonóticos.¹⁴

Es el séptimo coronavirus que infecta al ser humano (los otros seis fueron HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, SARS-CoV y el MERS-CoV) y que causa una enfermedad respiratoria con algunos síntomas cercanos al resfriado común. Los alfa-coronavirus y los beta-coronavirus pueden infectar a los mamíferos; los gamma-coronavirus y los delta-coronavirus tienden a infectar a las aves, pero algunos de ellos también pueden transmitirse a los mamíferos. Es improbable que el SARS-CoV-2 surgiera a través de la manipulación de laboratorio de un coronavirus similar al SARS-CoV, tal como se informa en comunicaciones no científicas.¹⁵

Se ha destacado el rol de los animales, la medicina veterinaria, los saltos entre especies, los enlaces zoonóticos, los eventos de contagio del SARS-CoV-2 y su transmisión a los humanos, antes de adquirir la transmisión de humano a humano, como se ha implicado con el SARS y el MERS. Los alimentos de consumo humano en China, en un solo lugar, pueden actuar como un “punto caliente” que actúa como un evento de interacción entre humanos y animales, donde los virus zoonóticos como el SARS-COV-2 y otros pueden saltar a la barrera de especies cruzadas o contagiar a los humanos a través de los mariscos, la presencia de fluidos corporales de animales vivos, sangre, excreción o aire. Los estudios científicos del rol zoonótico del SARS-CoV-2 podrían ayudar a una mejor estimación del Número Reproductivo Efectivo (Rt) que es de alta importancia en los estudios epidemiológicos.¹⁶

Los Betacoronavirus zoonóticos están filogenéticamente relacionados con coronavirus de murciélagos, los cuales podrían haber sido su fuente para el hombre, ya sea directamente o a través de un hospedero intermediario; dicho

intermediario para el SARS -CoV fue la civeta, un animal silvestre del grupo de los vivérridos, y para el MERS-CoV fue el dromedario. Aún no es claro cuál pudo haber sido el intermediario para el SARS-CoV-2, o si pasó directamente del murciélago al humano.¹⁷ Como los murciélagos se emplean como material en Medicina Tradicional, no podemos negar la probabilidad de contagio zoonótico a través de los murciélagos. Al relacionar a los hospedadores intermedios (hospedadores puente), el SARS-CoV-2 logró una patogenicidad alterada y una transmisibilidad mejorada.¹⁶

Uno de los factores de riesgo para la transmisión zoonótica de SARS-CoV y MERS fueron el contacto directo con animales infectados. Los murciélagos pueden llevar una alta diversidad de virus tipo SARS-CoV. Al igual que otros virus, el SARS-CoV-2 tiene muchos hospedadores naturales potenciales, hospedadores intermedios y hospedadores finales. La evidencia adecuada ha demostrado que este virus podría provenir de animales silvestres.¹⁸

Los animales tienen un papel muy crítico en el inicio y evolución del brote de los coronavirus. Si se reconoce su papel fundamental como reservorios de virus, podrían actuar en primera instancia como fuente "beneficiosa" de partículas de virus inmunoestimulantes y, por ende, proporcionar un escudo o barrera contra la circulación del SARS CoV-2. Sin embargo, la exposición recurrente dentro de un lapso de tiempo reducido puede dar como resultado el desencadenamiento negativo de respuestas inmunes violentas y como efecto provocar la evolución hacia un cuadro clínico más severo o inclusive mortal. Por lo tanto, es importante conocer sobre él o los reservorios zoonóticos del SARS-CoV-2, porque pueden ayudar a desarrollar medidas preventivas a manera de escudos o barreras y de control para un brote futuro de CoV (o grupo CoV). De igual forma, con el aumento de la población humana y los cambios sociales, el contacto humano-fauna silvestre puede aumentar.¹⁹

El SARS-CoV-2 posee una muy estrecha relación (más del 96% de homología en su secuencia genética) con Bat-CoV-RaTG13, un coronavirus de murciélago, que fue previamente identificado en *Rhinolophus affinis* Horsfield, 1823 (Chiroptera: Rhinolophidae) de la provincia de Yunnan en China. Sin embargo, se diferencian en su espícula que diverge en el dominio de unión al

receptor (o RBD), lo que sugiere que no puede unirse de manera eficiente a la ACE-2 humana. Por lo tanto, no es probable que el SARS-CoV-2 se transmita directamente desde los murciélagos a los seres humanos, y se ha postulado que este virus es una cepa recombinante procedente de un murciélago (80-85%) y de alguna especie de la zona epidémica, quizás el del hospedero intermediario.¹⁵⁻²⁰

La literatura científica señala que existe un enlace potencial entre los murciélagos como hospedero natural y pangolines como hospederos intermediarios con el COVID-19, siendo que en los coronavirus previos que ocasionaron enfermedades humanas siempre se involucró a los murciélagos con un hospedero intermediario. Por ende, se ha vinculado a los murciélagos, pangolines y reptiles (serpientes) como posibles hospederos del SARSCoV-2. La afirmación de Ji et al. (2020) con respecto a las serpientes como la fuente para la recombinación genética del este coronavirus ha sido rechazada por la mayoría de los investigadores por la falta de evidencia con respecto a la capacidad del SARS-CoV-2 de infectar serpientes y a una evidencia débil que apoye que las serpientes sean los hospederos de este virus.²¹⁻²²

Conocer mejor a los murciélagos es importante a fin de entender el surgimiento de brotes víricos. Ellos son los únicos mamíferos con la capacidad de vuelo, permitiéndoles un mayor rango de migración en comparación con los mamíferos terrestres. También constituyen el segundo orden más grande de mamíferos, representando aproximadamente una quinta parte de todas las especies de mamíferos y se distribuyen globalmente. Se presume que el vuelo propició la presión de selección para la convivencia con el virus, mientras que la capacidad migratoria de los murciélagos tiene particular relevancia en el contexto de la transmisión de la enfermedad. Un análisis exhaustivo de las relaciones mamífero-hospedero-virus ha demostrado que los murciélagos albergan una proporción significativamente mayor de virus zoonóticos que otras órdenes de mamíferos.²³

El SARS-CoV-2 puede replicarse eficientemente en los gatos, siendo los más jóvenes más permisivos y, quizás lo más importante, el virus puede transmitirse entre los gatos a través de la ruta aérea. Se ha informado que los gatos en

Wuhan fueron seropositivos para el SARS-CoV-2.¹¹ Varios perros y gatos domésticos y un tigre han dado resultados positivos al virus que produce el COVID-19 tras un contacto estrecho con personas infectadas. El SARS-CoV-2 no es capaz de infectar a ratones, por lo que no se podrían usar como modelos experimentales. En la actualidad, no hay evidencia certera que sugiera que los animales domésticos infectados por los humanos tengan un papel en la propagación del COVID-19. Los casos en los seres humanos deben ser de contacto de persona a persona.²⁰

El genoma del virus SARS-CoV-2 codifica 4 proteínas estructurales: la proteína S (spike protein), la proteína E (envelope), la proteína M (membrane) y la proteína N (nucleocápside). La proteína N está en el interior del virión asociada al RNA viral, y las otras están asociadas a la envuelta viral. La proteína S se ensambla en homotrímeros, y forma estructuras que sobresalen de la envuelta del virus; contienen el dominio de unión al receptor celular y, por tanto, es la proteína determinante del tropismo del virus, además de conservar la actividad de fusión de la membrana viral con la celular (que permite liberar el genoma viral en el interior de la célula que va a infectar). Parece que el genoma del SARS-CoV-2 es muy estable, pues hasta febrero de 2020 se secuenciaron los genomas de 104 virus aislados de pacientes y sus secuencias mostraban un 99,9% de homología.²⁵

Se ha descrito un número mayor a las 1700 variantes del gen ACE2 en distintas poblaciones de este coronavirus, de estas se ha demostrado que más de 62 localizadas en su región codificante, al menos 32 de ellas modifican su secuencia de aminoácidos; pero no todas afectan la unión de este receptor a la proteína S del coronavirus. Se ha identificado un grupo de estas variantes de impacto potencial en la estabilidad de la proteína, con diferentes frecuencias, de acuerdo con las poblaciones estudiadas, que pudieran contribuir a una susceptibilidad diferencial a la COVID-19. Entre estas, las tres más comunes en Italia son: las mutaciones p. (Asn720Asp), p.(Lys26Arg) y p.(Gly211Arg) que producen pérdida del sentido de la síntesis proteica y, por tanto, afectan la estructura de la ACE2, y su estabilidad. La mutación sin sentido: Gln300X, identificada en China, genera una variante truncada en el dominio extracelular de esta proteína, que contiene el sitio de unión para el SARS-CoV-2.²⁶

Otro gen donde pueden alojarse variables genéticas que influyan en la susceptibilidad a la COVID-19 es el TLR7 (del inglés Toll-Like Receptor 7); su locus se haya en el cromosoma X, y está relacionado con los mecanismos de la inmunidad innata. Forma parte de la primera línea de defensa contra los microorganismos patógenos. Han sido identificadas variantes raras de pérdida de función de este gen, con defectos inmunológicos en la producción de interferón tipo I y II, relacionadas a la susceptibilidad al SARS-CoV-2, una de ellas es la delección de cuatro nucleótidos (c.2129_2132del; p. [Gln710Argfs * 18]); y otra es una mutación sin sentido (c.2383G> T; p. [Val795Phe]). Estos hallazgos preliminares proporcionan información sobre la patogénesis de COVID-19. Se postula que al ser la TLR7 inductor de las respuestas interferón I y II (IFN tipo I y II), su deficiencia conduce a una eliminación viral alterada, que acarrea una carga viral alta, lo que aumenta los efectos virales citopáticos directos y la consiguiente respuesta hiperinflamatoria, que pone a estos individuos en riesgo de COVID-19 grave; aunque se requieren de otras investigaciones para probar esta hipótesis.²⁷

Se han notificado casos de infecciones animales que permiten concluir que los hurones, los felinos (gatos, tigres y leones), los visones y los hámsters son susceptibles a la infección por contagio desde humanos y pueden desarrollar la enfermedad; también los perros, pero en mucha menor medida. Aún hay muy pocos casos descritos de transmisión en sentido contrario, desde estos animales a los humanos, por lo que no parece que la enfermedad en animales tenga una gran contribución en la pandemia. La transmisión vertical del SARS-CoV-2 durante el parto de la madre al hijo sería, en principio, poco probable, dado que no es posible encontrar el virus en muestras de líquido amniótico, cordón umbilical y leche materna, aunque recientemente se han observado algunos casos, por lo que en este momento se considera que sería posible.²⁸

CONCLUSIONES

La COVID-19 es un nuevo síndrome respiratorio agudo severo causado por el coronavirus SARS-CoV-2. Existen variantes en los genes ACE2 y TMPRSS2 potencialmente asociadas a la susceptibilidad o gravedad de la COVID-19. Los animales tienen un papel muy crítico en el inicio y evolución del brote de los coronavirus. La literatura científica señala que existe un enlace potencial entre los murciélagos como hospedero natural y pangolines como hospederos intermediarios con el COVID-19. Es muy importante el estudio de la Epidemiología Genética del SARS-COV-2 para descartar todas las posibles fuentes de transmisión y llevar un mayor control epidemiológico. Los coronavirus son virus zoonóticos, esto es, pueden transmitirse entre animales y humanos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Epidemiología Genética: asociaciones con enfermedades complejas e implicancia para la salud pública. Revista Argentina de Cardiología 2005. [consultado 3 de mayo de 2021]. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=305326844018>.
2. Gill CA. The genesis of epidemics and the natural history of disease. Nueva York: William Wood and Company, 1928:1-39.
3. Cartwright FF, Biddiss M. Disease and history. Nueva York (NY): Thomas Crowell Company, 1972: 5-28.
4. Harant H. Las epidemias. Barcelona: Ed. Oikos-tau, 1971: No. 51.
5. Organización Panamericana de la Salud: El desafío de la Epidemiología: problemas y lecturas seleccionadas. Washington: OPS, Pub. Cient. No. 505, OPS, 1988.
6. Wyszynski D. Epidemiología genética: disciplina científica en expansión. Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health 1998. [consultado 3 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/1>.
7. Comas Iñaki: La epidemiología genómica va a jugar un papel importante para detectar la emergencia de nuevos virus. Genotipia 2020. [consultado 3 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.genotipia.com>iñaki-comas>.
8. Pastrian- Soto G. Bases genéticas y moleculares de la COVID-19 (SARS-COV 2). Mecanismo de patogénesis y respuesta inmune. Scielo 2020. [consultado 4 de mayo de 2021]. Disponible en :<http://dx.doi.org/10.4067/S0718-381X2020000300331>.
9. Fernández Vega José R. Detrás de la ciencia. Juventud Rebelde 2020 septiembre. Nacional: 5(col1-3).
10. COVID-19. Intervenciones recomendadas en salud mental y apoyo psicosocial (SMAPS) durante la pandemia: <https://bit.ly/3j0fo3y>.
11. Martínez Tejada D. Guantánamo contra la COVID-19. Venceremos 2021 marzo . Nacional: 1: (col 1-4).
12. Declaración sobre la cuarta reunión del Comité de Emergencia del Reglamento Sanitario Internacional (2005) en relación con el brote de la enfermedad por coronavirus (COVID-19). Disponible en: <https://bit.ly/3bVZVYZ>.
13. Colectivo de autores. Vigilancia genómica del virus SARS COV 2. Centro para el Control y la Prevención de enfermedades. [Actualizado 2 de abril del 2021]. [Consultado 5 de mayo del 2021]. Disponible en : <https://español.cdc.gov>2019.ncov>

14. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol* 2020; 5:536-544. Citado 3-5-21. [Disponible en:https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z.](https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z)
15. 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, 450–452. [Disponible en:https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9.](https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9) Citado el 3-5-21.
16. Rodríguez-Morales, A.J., Bonilla-Aldana, D.K., Tiwari, R., Sah, R., Rabaan, A.A., & Dhama, K. et al. (2020). COVID-19, an Emerging Coronavirus Infection: Current Scenario and Recent Developments – An Overview. *Journal of Pure and Applied Microbiology*, 14, Article 6150. citado 3-5-21. [Disponible en:https://doi.org/10.22207/JPAM.14.1.02](https://doi.org/10.22207/JPAM.14.1.02)
17. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020; 395:565-574. citado 3-5-21. [Disponible en: https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8.](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
18. Wang, L., Wang, Y., Ye, D., Liu, Q. et al (2020a). A review of the 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) based on current evidence. *International Journal of Antimicrobial Agents*. Citado 3-5-21. [Disponible en:https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105948.](https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105948)
19. Tilocca, B., Soggiu, A., Musella, V., Britti, D., Sanguinetti, M., Urbani, A., & Roncada, P. et al. (2020). Molecular basis of COVID-19 relationships in different species: a one health perspective. *Microbes and Infection*. Citado 4-5-21. [Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.micinf.2020.03.002](https://doi.org/10.1016/j.micinf.2020.03.002)
20. Reina, J. (2020). El SARS-CoV-2, una nueva zoonosis pandémica que amenaza al mundo. *Vacunas*. [Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.vacun.2020.03.001.](https://doi.org/10.1016/j.vacun.2020.03.001) citado 4-5-21.
21. Ji. W., Wang, W., Zhao, X., Zai, J., & Li, X. et al. (2020). Crossspecies transmission of the newly identified coronavirus 2019-nCoV. *Journal of Medical Virology*, 92, 433–440. Citado 4-5-21. [Disponible en: https://doi.org/10.1002/jmv.25682.](https://doi.org/10.1002/jmv.25682)

22. Anjum, N.A. (2020). Twin mammals and COVID-19: life and science of the suspects. Preprint, 2020, 2020030410. [Disponible en: https://doi.org/10.20944/preprints202003.0410.v2](https://doi.org/10.20944/preprints202003.0410.v2). Citado 4-5-21.
23. Fan, Y., Zhao, K., Shi, Z.-L., & Zhou, P. 2019. Bat Coronaviruses in China. *Viruses*, 11(3), 210. [Disponible en: https://doi.org/10.3390/v11030210](https://doi.org/10.3390/v11030210). citado 4-5-21.
24. Zhang, Q., Zhang, H., Huang, K., Yang, Y., Hui, X., Gao, J., He, X., Li, C., Gong, W., Zhang, Y., Peng, C., Gao, X., Chen, H., Zou, Z., Shi, Z., & Jin, M. et al (2020b). SARS-CoV-2 neutralizing serum antibodies in cats: a serological investigation bioRxiv. Citado 5-5-21. [Disponible en: https://doi.org/10.1101/2020.04.01.021196](https://doi.org/10.1101/2020.04.01.021196).
25. Chen Y, Liu Q, Guo D. Coronaviruses: genome structure, replication, and patogénesis. *J Med Virol*. 2020. [Disponible en: DOI: 10.1002/jmv.25681](https://doi.org/10.1002/jmv.25681). Citado 5-5-21.
26. Almaguer Mederos, Cuello Almanares D, Almaguer Gotay D. Rol de los genes ACE2 y TMPRSS2 en la susceptibilidad o gravedad de la COVID-19. *An Acad Cienc Cuba [Internet]*. 2020 [Citado 5/05/2021];10(2):[Aprox. 2 p.]. [Disponible en: http://www.revistaccuba.sld.cu/index.php/revacc/article/view/799](http://www.revistaccuba.sld.cu/index.php/revacc/article/view/799) (<http://www.revistaccuba.sld.cu/index.php/revacc/article/view/799>).
27. Van der Made CI, Simons A, Schuurs Hoeijmakers J, van den Heuvel G, Mantere T, Kersten S, et al. Presence of Genetic Variants Among Young Men With Severe COVID-19. *JAMA*. 2020 Jul; 324(7):663-73.
28. Fadel R, Morrison AR, Vahia A, Smith ZR, Chaudhry Z, Bhargava P et al. Early Short Course Corticosteroids in Hospitalized Patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020; ciaa601. citado 5-5-21. [DOI: 10.1093/cid/ciaa601](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa601).

