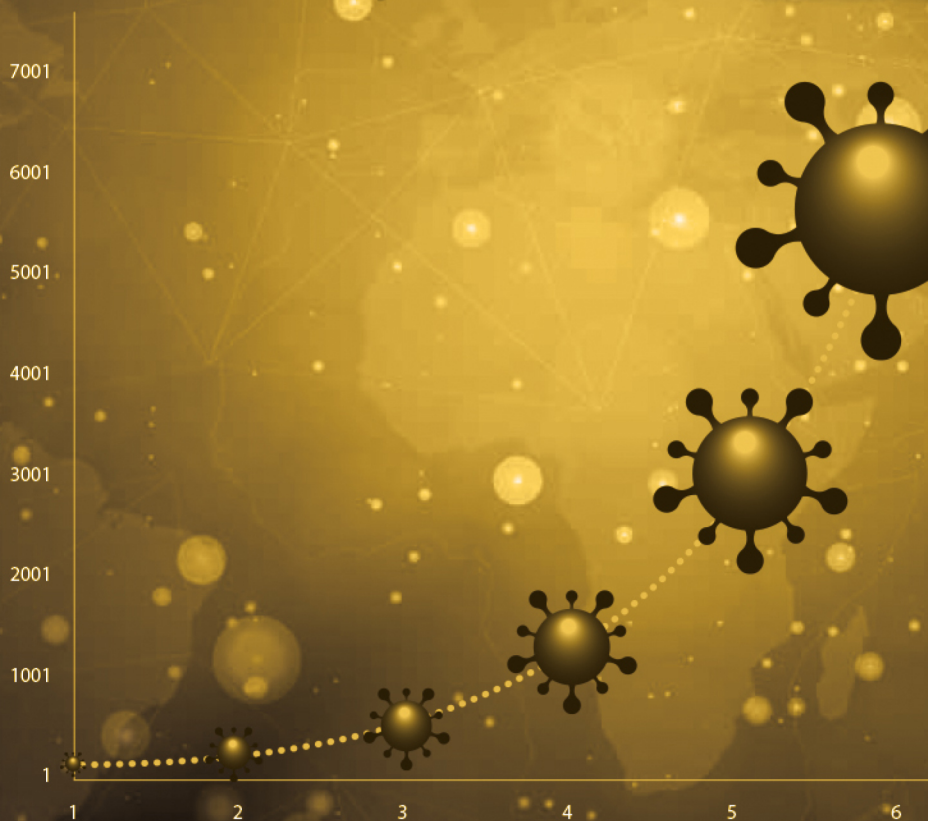


INVESTIGACIÓN Y METRÍA DE LA INFORMACIÓN SOBRE COVID-19: diversos enfoques de la pandemia

Salvador Gorbea Portal
Maricela Piña Pozas

(COORDINADORES)

$$y = ae^{bx}$$



$$\lambda = \frac{\beta(\chi I_{Aa} + I_{Ap} + I_{As} + I_{Hp} + I_{Hs})}{N}$$



Z669.8
IS9

Investigación y metría de la información sobre COVID-19 :
diversos enfoques de la pandemia / Coordinadores Salva-
dor Gorbea-Portal, Maricela Piña-Pozas. – México : UNAM.
Instituto de Investigaciones Bibliotecológicas y de la In-
formación : Instituto Nacional de Salud Pública, 2021.

xxii, 427 p. – (Metría de la información y del
conocimiento científico)

ISBN: 978-607-30-5546-8

1. Bibliometría. 2. COVID- 19 - Investigación. 3. COVID- 19
- Aspectos sociales. 4. Pandemia de COVID-19, 2020-. I.
Gorbea Portal, Salvador, coordinador. II. Piña Pozas, Ma-
ría Maricela, coordinadora. III. Ser.

Diseño de portada: Mario Ocampo Chávez

Primera edición: agosto de 2021

D.R. © UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Ciudad Universitaria, 04510, Ciudad de México

Impreso y hecho en México

ISBN: 978-607-30-5546-8

Publicación dictaminada

Impreso y hecho en México

SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



Instituto Nacional
de Salud Pública

SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

Contenido

Prólogo.....	xi
JUAN ÁNGEL RIVERA DOMMARCO	
Prefacio	xvii
GEORGINA ARACELI TORRES VARGAS	
Introducción	xix
SALVADOR GORBEA-PORTAL	
MARICELA PIÑA-POZAS	

PRIMERA PARTE. INVESTIGACIONES CLÍNICAS Y DE SALUD PÚBLICA SOBRE LA COVID-19

Desarrollo y validación de un ensayo RT-PCR en tiempo real para el diagnóstico del SARS-CoV-2 en Puerto Rico y Estados Unidos	3
ERNESTO C. GONZÁLEZ	
IVELISSE MARTIN	
Modelación matemática en medidas de mitigación para la epidemia de COVID-19	25
ROBERTO A. SAENZ	
Variación en la respuesta al SARS-CoV-2: un enfoque genético y cardiovascular	45
ROCÍO GÓMEZ	
¿Medidas generalizadas o focalizadas? Del confinamiento social al uso de cubrebocas e inmunidad de rebaño en México y en el mundo.....	75
DIANA PALAMI ANTUNEZ	
PERLA RÍOS VILLALBA	

Alteraciones de la Respuesta Inmune en COVID-19	111
---	-----

EMMA S. CALDERÓN-ARANDA
NORMA A. CALDERÓN-PADILLA
VANESSA C. SÁNCHEZ-ESCALANTE

Nutrición y modulación del sistema inmune frente a COVID-19.....	137
---	-----

ESTHER ALHELÍ HERNÁNDEZ TOBÍAS

SEGUNDA PARTE. ESTUDIOS MÉTRICOS DE LA INFORMACIÓN Y REVISIONES SISTEMÁTICAS

Crecimiento de la producción científica y de su impacto sobre la COVID-19	161
--	-----

SALVADOR GORBEA-PORTAL
MARICELA PIÑA-POZAS

Multidisciplinariedad de la producción científica sobre COVID-19: estudio bibliométrico comparativo de enfermedades pandémicas	199
--	-----

RICARDO ARENCIBIA-JORGE
MARÍA DE LOURDES GARCÍA-GARCÍA
ERNESTO GALBÁN-RODRÍGUEZ
HUMBERTO CARRILLO-CALVET

Prioridades científicas de las naciones ante el COVID-19.....	225
---	-----

DARLENIS HERRERA VALLEJERA
YANIRIS RODRÍGUEZ SÁNCHEZ

Preparación y respuesta del sistema de investigación de México ante la pandemia por la enfermedad COVID-19. Un análisis desde los estudios métricos.....	259
--	-----

YOSCELINA IRAIDA HERNÁNDEZ GARCÍA
MÓNICA ANZALDO MONTOYA

Incremento de la conducta suicida durante la pandemia COVID-19: revisión rápida.....	281
--	-----

ROSARIO VALDEZ SANTIAGO
MARICELA PIÑA-POZAS
ERÉNDIRA MARÍN MENDOZA
VANIA MARTÍNEZ GUZMÁN
MARÍA ANTONIETA CHAGOYÁN SÁNCHEZ

Uso, efectividad y evidencia de las Medicinas Complementarias para el COVID-19	311
--	-----

VICTORIA SANDOVAL-ESLAVA

TERCERA PARTE. ASPECTOS SOCIALES RELACIONADOS CON LOS EFECTOS DE LA PANDEMIA

Comunicación de riesgos en el regreso a la nueva normalidad durante la pandemia de COVID-19 en México.....	343
--	-----

GUADALUPE RODRÍGUEZ-OLIVEROS
BRENDA NATHALY GUZMAN VALENCIA
EDWARD A. FRONGILLO

Resiliencia en la nueva normalidad: aprender a convivir con la COVID-19	373
---	-----

LORENA ELIZABETH CASTILLO CASTILLO
LAURA MAGAÑA VALLADARES

Educación superior en el medio rural y COVID-19	395
---	-----

NOELIA RODRÍGUEZ PIÑA

Retos de la enseñanza superior a distancia durante la pandemia por COVID-19. Ventajas, desventajas, experiencias	413
--	-----

MARÍA DE LA LUZ ARENAS SORDO

Variación en la respuesta al SARS-CoV-2: un enfoque genético y cardiovascular

Rocío GÓMEZ

*Departamento de Toxicología, Centro de Investigación y de Estudios
Avanzados - Instituto Politécnico Nacional, México*

INTRODUCCIÓN

La enfermedad del Coronavirus de 2019 (COVID-19) ha originado una crisis mundial dada su elevada transmisibilidad y su rápida dispersión desde su epicentro (la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China) hacia todos los confines del mundo, por lo que la Organización Mundial de la Salud declaró desde el pasado mes de marzo (11 de marzo de 2020) el estado de pandemia (OMS 2020). A la fecha de escritura de este capítulo (agosto de 2020), el tablero del Centro de Ciencias e Ingeniería de Sistemas de la Universidad de Johns Hopkins reporta 25 540 888 casos a nivel mundial con cerca de un millón de defunciones (Universidad Johns Hopkins 2020).

La COVID-19 ha abrumado a los sistemas de salud y ha puesto en evidencia que, pese a los grandes avances tecnológicos en ciencia y salud, un diminuto organismo ha sido capaz de causar estragos significativos en la salud, además de estrangular a la economía mundial. América Latina fue de las últimas regiones en donde el virus se manifestó al presentarse los primeros casos en Brasil (25 de febrero) y posteriormente en México (28 de febrero). Para el mes de abril, Latinoamérica había registrado más de 65 mil casos (BBC News Mundo

2020; Burki 2020, 547). A la fecha, el *top ten* de los países con mayor incidencia de casos está encabezado por los Estados Unidos de América y cinco países de América Latina (Brasil, Perú, Colombia, México y Argentina), los cuales ocupan el segundo, quinto, séptimo, octavo y décimo lugar, respectivamente (Universidad Johns Hopkins 2020). La sintomatología ha sido muy variable y con un amplio rango, que va desde personas que presentan una infección clásica del tracto respiratorio superior hasta aquellas con serias complicaciones, como el síndrome de dificultad respiratoria aguda, la insuficiencia respiratoria, tromboembolismo, sepsis y la insuficiencia multiorgánica. México es uno de los países con mayores tasas de hipertensión, obesidad y diabetes; todas ellas, comorbilidades relacionadas con un mal desenlace de la COVID-19 (Burki 2020, 547).

GENERALIDADES DEL VIRUS

Clasificación y características generales

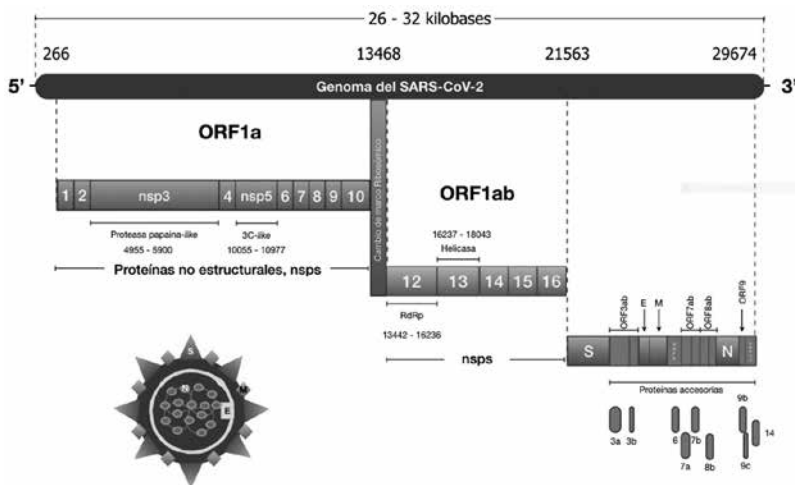
El causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS) es un virus del reino *Riboviria*, orden *Nidovirales*, suborden *Cornidovirineae*, familia *Coronaviridae* y subfamilia *Ortocoronavirinae*. A la fecha, su clasificación reconoce 39 especies, 27 subgéneros, cinco géneros y dos subfamilias (Gorbalenya *et al.* 2020, 536-539). De estos cinco géneros que infectan a los vertebrados, los géneros δ y γ tienen como hospederos a las aves, mientras que los géneros α y β tienen como hospederos a los mamíferos, incluyendo al ser humano (*Homo sapiens sapiens*; *H. sapiens*); el quinto género no está todavía descrito dada su reciente incorporación (Gorbalenya *et al.* 2020, 536-539; Hartenian *et al.* 2020, 1-2).

Hasta ahora, se han definido cuatro coronavirus (CoV) circulantes relacionados con enfermedades respiratorias del tracto superior; entre el 10% y el 30% de los casos se han asociados con la gripa común (Robson *et al.* 2020, 1). Dentro del género *Betacoronavirus*, han surgido, en los últimos 20 años, tres CoV altamente patogénicos cuyo hospedero es el ser humano: 1) el CoV causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) de 2002, 2) el CoV del síndrome respiratorio del

Medio Oriente (MERS-CoV) que surgió en 2011, y 3) el virus del SARS-CoV que surgió recientemente, en 2019, y que se conoce como SARS-CoV-2 (Hartenian *et al.* 2020, 1). El SARS-CoV-2 se diferencia de los otros dos virus a los que se les ha asignado dos subgrupos “informales”: el grupo *Sarbecovirus* para el SARS-CoV y el grupo *Merbecovirus* para el MERS-CoV (Gorbalenya *et al.* 2020, 536-539).

Con respecto a sus características, el SARS-CoV-2 mide de 70 a 80 nanómetros y se concentra en la parte alta y baja del tracto respiratorio, siendo estable a condiciones de baja temperatura y humedad (Hoffman y Kamps 2020, capítulo 2). El SARS-CoV-2 es un virus envuelto que contiene un genoma de ácido ribonucleico (RNA) monocatenario de sentido positivo, es decir, que su material genético actúa como un RNA mensajero (Robson *et al.* 2020, 1; Thoms *et al.* 2020, 1). El genoma del virus causante de la COVID-19 es de los más grandes (entre 26 a 32 kilobases) y codifica para 12 marcos abiertos de lectura (ORFs) “putativos”, responsables de más de 26 proteínas a través del cambio de marco ribosómico y el procesamiento proteasómico del hospedero (Teng y Tang 2020, 2101). De estos ORFs, dos de ellos se encuentran superpuestos en el gen uno (ORF1a y ORF1ab), que corresponde al gen más largo, llamado *orf1ab* (Prakash *et al.* 2020, 2-3; Thoms *et al.* 2020, 1). Este gen codifica para las proteínas pp1a y pp1ab que contienen 15 proteínas no estructurales (nsps) N-terminales que van desde nsp1 a nsp10 y de nsp12 a nsp16. Las proteínas estructurales, que constituyen la partícula viral transmisible (o virión), son codificadas por cuatro genes estructurales: S (*spike*) responsable de la interacción entre el virus y la célula receptora, E (envoltura, un canal iónico), M (membrana) responsable de la estructura de la membrana y la fusión y N (nucleocapside) que se une al RNA viral y media su interacción con S, E y M para la encapsulación del genoma (Atri *et al.* 2020, 518-520; Hartenian *et al.* 2020, 1; Robson *et al.* 2020, 1; Zhao *et al.* 2020, 1-2). Tanto las proteínas estructurales como las no estructurales se localizan en el extremo 3' terminal. Los genes accesorios se encuentran distribuidos entre los genes estructurales y codifican para ocho proteínas accesorias cuyas funciones no están del todo dilucidadas (Alanagreh *et al.* 2020, 2-3; Prakash *et al.* 2020, 2-3; Thoms *et al.* 2020, 1; Zhao *et al.* 2020, 1-2) (Figura 1).

Figura 1. Representación esquemática de la organización genómica del SARS-CoV-2



E: proteína de envoltura; M: proteína de membrana, nsps: proteínas no estructurales; N: proteína de la nucleocápside; ORF: marco abierto de lectura; RdRp: RNA dependiente de la RNA polimerasa; S: proteína *spike*; SARS-CoV-2: Coronavirus-2 causante del síndrome respiratorio agudo severo; 3C-like: C30 endopeptidasa Modificado de Alanagreh *et al.*, Prakash *et al.* y del Swiss Institute of Bioinformatics.

Una vez que el huésped ha sido infectado, las proteínas precursoras ORF1a y ORF1ab se traducen y escinden proteolíticamente en proteínas funcionales (pp1a y pp1ab) que desempeñan funciones durante la replicación viral, donde las nsps tienen una función destacada (Thoms *et al.* 2020, 1; Zhao *et al.* 2020,1-2). De ellas, nsp1 y nsp2 están involucradas en modular las respuestas de la célula huésped; nsp-1 inhibe todos los mecanismos de la defensa antiviral, especialmente de algunas piedras angulares del sistema inmunitario innato (como el interferón), lo cual así facilita su replicación (Thoms *et al.* 2020, 1; Zhao *et al.* 2020,1-2). Mientras que el anclaje del complejo a las vesículas de doble membrana, derivadas de las membranas del retículo endoplásmico, se logra mediante las proteínas transmembranales nsp4 y nsp6 (Zhao *et al.* 2020, 1-2). Las enzimas requeridas para el procesamiento

de poliproteínas están codificadas por nsp3 (una proteína multifuncional que tiene un dominio similar al de una proteasa de papaína) y por la proteasa principal (nsp5, una proteasa 3C-like) que escinde a pp1a y pp1ab en once sitios. Las enzimas clave para el procesamiento del RNA son la RNA dependiente de RNA polimerasa (RdRp, nsp12) y la helicasa (nsp13), las que son asistidas por nsp7 y nsp16 (Atri *et al.* 2020, 518-520; Thoms *et al.* 2020; Zhao *et al.* 2020, 1-2).

De todas las proteínas codificadas por los genes estructurales, las proteínas S, E y M se encuentran insertadas en la envoltura del virus, mientras que N es interna y envuelve al genoma viral (Zhao *et al.* 2020, 1-2). La proteína S es escindida por la furina (una enzima del hospedero) y genera dos subunidades (S1 y S2); S1 se une al receptor de la enzima convertidora de angiotensina-2 (ACE2) de la célula huésped. Hasta este punto, el SARS-CoV-2 no tiene acceso al compartimento intracelular del hospedero; esto se lleva a cabo hasta que se dé la fusión de membrana (Atri *et al.* 2020, 518-520; Teng y Tang 2020, 2101). Una vez que S1 se une a ACE2, S2 promueve la fusión viral con la membrana del hospedero mediante la interacción con la proteasa transmembranal de serina-2 (TMPRSS2), la que permite la entrada del virus. Una vez adentro, el genoma del SARS-CoV-2 entra en el compartimento intracelular, y puede traducir sus proteínas tanto estructurales como no estructurales; algunos reportes han sugerido que TMPRSS2 podría tener un efecto proteolítico en ACE2, lo que aumenta la entrada del virus; en SARS-CoV-1 este mecanismo ha sido confirmado (Teng y Tang 2020, 2101-2102). Es entonces cuando la partícula viral se endocita en el endosoma y el RNA se libera en el retículo endoplásmico, en el que se produce la traducción y el procesamiento de las poliproteínas virales y la transcripción del RNA. Las partículas virales, recién producidas, se ensamblan en el Golgi y salen de la célula infectada; las proteínas E y M participan en el ensamblaje y liberación (Atri *et al.* 2020, 518-520; Teng y Tang 2020, 2101-2102; Zhao *et al.* 2020, 1-2).

Los virus de RNA tienen una rápida evolución, relacionada con su inherente variabilidad genética (acumulación de mutaciones), la que se puede adquirir durante la replicación y la recombinación. Estas mutaciones pueden dar origen a virus con genomas similares, pero no idénticos en su secuencia, lo que podría hacer que algunos de ellos

sean más eficientes en su transmisión, tropismo celular y patogenicidad (Atri *et al.* 2020, 518-520; Gorbalenya *et al.* 2020, 536-539; Zhao *et al.* 2020, 1-2).

Transmisión, manifestaciones clínicas y comorbilidades

El SARS-CoV-2 es un virus altamente contagioso con un tiempo de incubación media de cinco días y en donde un caso puede generar, en el periodo infectivo, un número promedio de dos y media infecciones (Hoffman y Kamps 2020, capítulo 2). La principal forma de transmisión del SARS-CoV-2 es de persona a persona (infectada o asintomática) mediante *flügge* o aerosoles liberados durante la exhalación, al hablar, al toser y/o al estornudar. Estas micro (≤ 5 micrometros) y macro (> 5 micrómetros) gotas generadas pueden viajar de entre uno a dos metros de una persona infectada a otra, por lo que el virus ha sido detectado en aerosoles (hasta tres horas después de haber sido expulsado por una persona portadora), cartón (24 horas después de su expulsión), plástico y acero inoxidable (dos o tres días posteriores a su expulsión) (Hoffman y Kamps 2020, capítulo 2).

Por lo que respecta al periodo de incubación, éste, al igual que la sintomatología, pueden ser variables entre los individuos. Sin embargo, de forma general la infección por SARS-CoV-2 ha sido dividida en tres estadios: 1) una incubación asintomática que puede tener un periodo de entre cuatro a catorce días para la aparición de los síntomas, 2) un periodo de sintomatología —no severa— con periodos variables para la aparición de los primeros síntomas (rango intercuartil: dos a siete días posteriores a la exposición) y 3) una sintomatología respiratoria severa con una alta carga viral (Atri *et al.* 2020, 518-520; Shui *et al.* 2020, 1451). Los síntomas más recurrentes son fiebre (90% de los casos), tos seca (67.7%), fatiga (69.6%), producción de esputo y dificultad para respirar. Menos frecuentes, pero también presentes entre los pacientes, se encuentran los dolores de cabeza, mialgias (34.8%), dolor de garganta, náuseas, vómito y diarrea; la anosmia y la pérdida del gusto por los sabores también están considerados entre los signos de la COVID-19 (Atri *et al.* 2020, 521-523; Prakash *et al.* 2020, 2-3).

En cuanto a los trastornos clínicos, se presenta linfopenia, la elevación de marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva y las interleucinas (IL) como la IL-6, además de disrupciones en la lactato deshidrogenasa, las transaminasas hepáticas, la ferritina y el dímero-D (Atri *et al.* 2020, 518-520). En sí, todas las condiciones que alteran la respuesta inflamatoria, la coagulación, el estrés oxidante y el metabolismo de los lípidos, entre las que se encuentran las enfermedades de índole metabólico (*e.g.*, diabetes, sobrepeso y obesidad), la preexistencia de enfermedades cardiovasculares (CVDs), respiratorias, neoplasias malignas y enfermedades hepáticas parecen predisponer al desarrollo de manifestaciones clínicas más severas en el 32% de los pacientes positivos para la COVID-19 (Bello-Chavolla *et al.* 2020, 1-3; Ebinger *et al.* 2020, e0236240; Huang *et al.* 2020, 497-506; Rozenfeld *et al.* 2020, 126; Tudor 2020, 1-3). Estas condiciones han sido asociadas con un incremento en la prevalencia de muerte: CVDs (13.2%), diabetes (9.2%), enfermedad respiratoria crónica (8%), hipertensión arterial (HA; 8.4%) y cáncer (7.6%), además de la edad (>52 años) y el género masculino (Huang *et al.* 2020, 497-506; Li *et al.* 2020, 2-3).

Las comorbilidades como la HA, la diabetes y las CVDs están asociadas con el sistema renina-angiotensina (RAS). RAS es un sistema en cascada en donde el angiotensinógeno (producido en el hígado) se convierte en angiotensina I (Ang-I) mediante la renina (secretada por el riñón). Para que esto suceda, debe haber una estimulación por condiciones como la baja presión sanguínea, algún sangrado o deshidratación. Es entonces cuando en el pulmón, la Ang-1 es convertida en angiotensina II (Ang-II) por medio de la enzima convertidora de angiotensina (ACE). En una persona sana, ACE regula negativamente al RAS atenuando la vasoconstricción, la fibrosis y la hipertrofia inducidas por éste. Por su parte, la Ang-II contrae la vasculatura y eleva la presión arterial; altos niveles de Ang-II causan HA e inducen el desarrollo de CVDs, además de agravar enfermedades de índole metabólico como la diabetes. La Ang-II es hidrolizada por la ACE2 la cual genera péptidos de angiotensina, Ang-(1-7) que se unen a los receptores "MAS" y causan vasodilatación y reducen la presión arterial. ACE2 también hidroliza a Ang-I, en péptidos Ang-(1-9), que también son dilatadores vasculares (Teng y Tang 2020, 2102). Es así como el RAS se mantiene

balanceado para una presión sanguínea normal y una correcta función cardiovascular.

En los pacientes con la COVID-19, pero que han manifestado CVDS subsecuentes, los niveles de ACE2 se pueden ver incrementados como consecuencias de la ingestión de fármacos inhibidores de la ACE y bloqueadores del receptor de ACE2 (como el ibuprofeno). El incremento de ACE2 podría aumentar las posibilidades de infección viral, cuya explicación estaría relacionada con la presencia de la proteína S1 libre, la que se podría unir al ACE2 sobre la superficie de membrana del corazón y las arterias (aunque también se puede unir a las células pulmonares) bloqueando la conversión de Ang-II a Ang-(1-7) y/o de Ang-I a Ang (1-9). Pero también, durante la conversión de Ang-I a Ang-II, se puede provocar trombosis debido a que al haber una disminución en la disponibilidad de ACE2 se causa una menor degradación de Ang-II, lo que produce una acumulación que estimula al receptor de angiotensina-1 (AT1R) y a la conversión de Ang-IV, lo cual promueve la trombosis y conduce a un infarto al miocardio (MI), a un accidente cerebrovascular (CVE), así como a trombosis en las extremidades (Teng y Tang 2020, 2103-2104; Wiese 2020, 1-2). La deficiencia de ACE2 favorece la expresión de mediadores de la aterogénesis, suprime la inflamación vascular y favorece el desarrollo de la aterosclerosis. Por otro lado, ACE2 incrementa el óxido nítrico (vía angiotensina) con efectos vasodilatadores y antitrombóticos (Wiese 2020, 4-6). Consecuentemente, entre las principales complicaciones cardiovasculares reportadas en la COVID-19 se encuentran el MI, arritmia, CVE y tromboembolismos arteriales y venoso, incluyendo embolismo pulmonar (Valencia *et al.* 2020, 3). En este sentido, las coagulopatías han sido diagnosticadas por la presencia de parámetros alterados como la actividad de antitrombina, el tiempo de protrombina y el dímero-D, cuyos niveles más altos fueron paralelos a la elevación masiva del factor de von Willebrand procoagulante y del factor VIII, lo que indica actividad endotelial. La actividad endotelial conduce a la liberación de citocinas y quimocinas al reclutar células del sistema inmunitario, lo que propaga la inflamación a los tejidos vecinos; los casos severos de la COVID-19 han presentado coagulación intravascular diseminada, que está relacionada con la disfunción endotelial (Valencia *et al.* 2020, 3).

Algunos datos sobre CVDs en pacientes con la COVID-19 (Atri *et al.* 2020, 521-523) indican que el daño cardíaco se encuentra entre las manifestaciones más severas, pues éste se presenta entre el 7% y 28% de los pacientes hospitalizados. El daño cardíaco ocurre, en promedio, a los quince días después de la aparición de los primeros síntomas, con manifestaciones clínicas como la elevación de troponina cardíaca (> percentil 99), en combinación con anomalías electrocardiográficas o ecográficas, principalmente entre los adultos mayores que cursan con HA, diabetes y otras CVDs. En este caso, la tasa de mortalidad es de 51.2%, mientras que en los pacientes sin CVDs previas es de 4.5%.

Las arritmias inespecíficas se presentan en el 16.7% de los pacientes con la COVID-19.

La falla cardíaca se ha reportado en el 23% de los pacientes vivos y en el 52% de los pacientes que no sobrevivieron a la infección (necropsia); esta afectación parece contribuir al 40% de las muertes.

El *shock* cardiogénico se ha reportado en el 33% de los pacientes.

LA GENÉTICA DEL HOSPEDERO: EL EFECTO DE LA DIVERSIDAD GENÉTICA EN LA INMUNOCOMPETENCIA Y LA APTITUD

La diversidad dentro del Complejo Principal de Histocompatibilidad *versus* el SARS-CoV-2

Una vez que la infección viral se ha llevado a cabo, se puede registrar una variabilidad sustancial en el control, la progresión y la tasa de la enfermedad, lo que podría estar relacionado con la capacidad del hospedero para mantener una carga viral relativamente estable (McLaren *et al.* 2015, 14658). No obstante, las manifestaciones clínicas varían de persona a persona en donde algunas desarrollan una enfermedad muy severa, mientras que otras no cursan con síntomas a pesar de ser portadores del virus. En este sentido, se ha señalado que una efectiva respuesta inmune (tanto innata como adquirida) contra el SARS-CoV-2 es un punto crítico para controlar y resolver la infección; una efectiva inmunidad antiviral requiere de una adecuada cooperación e

interacción entre ambas respuestas inmunes (innata y adaptativa) del hospedero (Olweyi *et al.* 2020, 1).

De forma sucinta, el sistema inmunitario está dividido en la respuesta inmune innata, cuyos receptores de antígeno reconocen patrones moleculares conservados en los patógenos. Esta respuesta es la primera línea de defensa en contra de los patógenos y emplea una amplia variedad de receptores de reconocimiento de patrón entre los que se encuentran: los receptores *toll-like*, los receptores similares al gen-I inducibles por ácido retinóico (como la proteína-5 asociada a la diferenciación del melanoma), receptores de lectina tipo C y receptores de tipo dominio de oligomerización y unión de nucleótidos. Todos ellos están involucrados en el reconocimiento de una variedad de residuos altamente conservados sobre el SARS-CoV-2 (Lee *et al.* 2020, 1-2; Olweyi *et al.* 2020, 5-6). Hasta hace poco tiempo, se creía que esta respuesta era poco específica, pero el descubrimiento de las células linfoides innatas, derivadas de progenitores linfoides comunes, que también dan origen a linfocitos T, ha sugerido la posibilidad de que las células T tengan también una capacidad innata (Lee *et al.* 2020, 1-2).

Por su parte, la respuesta adaptativa está mediada por linfocitos, células altamente evolucionadas que reconocen patógenos a través de receptores específicos de alta diversidad y precisión (Lee *et al.* 2020, 1-2). Estos receptores de la superficie celular se conocen como moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) y tienen el papel de presentar péptidos intra y extracelulares a las células T, las que al reconocer lo propio de lo no-propio inician una respuesta inmune específica (Arora *et al.* 2019, 639-664). Cada molécula del MHC se une a un repertorio de péptidos específicos que está definido por la composición de aminoácidos de su surco de unión a péptidos. Los genes del MHC son la piedra angular del sistema inmunitario de los vertebrados, con un papel central en el inmunoreconocimiento de los patógenos (Arora *et al.* 2019, 639-664). Estos genes se localizan en el cromosoma seis y en *H.sapiens* son llamados genes del antígeno leucocitario humano, HLA (Arora *et al.* 2019, 639-664). Los genes del MHC presentan una alta diversidad nucleotídica, con una gran cantidad de sitios polimórficos, especialmente en los sitios de unión al antígeno, y así permiten el reconocimiento de una diversidad de patógenos.

Consecuentemente se asume que la diversidad genética individual, en relación al MHC, se correlaciona positivamente con la inmunocompetencia y con el rendimiento individual frente a los patógenos (Gagnon *et al.* 2020, 2). Las moléculas del HLA con su péptido específico son reconocidas a través de la interacción con los receptores de las células T, lo que determina la eficacia para inducir una respuesta inmune específica contra el SARS-CoV-2, confiriendo al hospedero protección, o bien, predisponiéndolo para la infección viral. En el primer caso, las células T (CD8+ o CD4+) reconocen la estructura conformacional del péptido viral unido al surco del MHC de clase I; así, orquestan la respuesta inmune a través de la secreción de citocinas y la muerte o eliminación de las células infectadas con el virus (Olweyi *et al.* 2020, 5-6; Debnath *et al.* 2020, 2-3).

Debido a su papel clave en la inmunidad adaptativa y su alta diversidad alélica con miles de polimorfismos reportados, los HLA's podrían explicar la variación en la sintomatología frente a la infección por SARS-CoV-2. En los vertebrados, los genes que codifican para las MHCs determinan el conjunto de patógenos a los que es capaz de responder el sistema inmunológico adaptativo de un individuo. La genética de poblaciones tiene un papel central para proveer de información sobre la variación individual en la respuesta inmune, y consecuentemente sobre la susceptibilidad y protección en contra de las infecciones virales. Si bien la diversidad alélica del HLA está relacionada con la variación étnica y geográfica, a la fecha no hay suficientes datos genéticos que permitan predecir si los haplotipos de HLA pueden favorecer o afectar la respuesta inmune frente al SARS-CoV-2, pero dado su papel en las vías de presentación de los antígenos se piensa que pueden conferir una susceptibilidad y severidad diferencial contra la COVID-19. Este tipo de respuestas variables ha sido previamente documentada en otros virus de RNA, como el virus de la inmunodeficiencia humana, en donde los estudios de asociación de genoma completo (GWAS) han sido contundentes al apuntar que la progresión y el desenlace de la enfermedad, así como la carga viral, están determinados por la variación en las moléculas del MHC (McLaren *et al.* 2015, 14659-14661).

Paradójicamente, la inmunocompetencia del hospedero parece resultar de la interacción con los patógenos, los que son una piedra

angular para impulsar la diversidad de las MHCs. A la fecha, se han descrito mecanismos empíricos para dar forma a los alelos del MHC de una población, los que no son mutuamente excluyentes al poder actuar en paralelo (Arora *et al.* 2019, 640; Gagnon *et al.* 2020, 2-3). Estos mecanismos se describen a continuación:

1. La ventaja del heterocigoto. Un heterocigoto se define al portador de la presencia de dos alelos homólogos diferentes, y por consiguiente codificando diferentes variantes de la molécula correspondiente. Así, un individuo heterocigoto para las moléculas del MHC tendría más capacidad para presentar una gama más amplia de péptidos derivados de los patógenos. Es decir, que sus MHC presentarían al sistema inmunitario más diferencias de aminoácidos entre los dominios de unión a los péptidos, lo que aumentaría la probabilidad de inducir una respuesta más dirigida y, consecuentemente, una mayor resistencia frente a los patógenos. Así, los alelos que presentan una alta divergencia genética y fisicoquímica en el sitio de unión al antígeno tendrán menor superposición en las matrices de los patógenos que reconocen, por lo que la selección actuará para mantener los alelos altamente divergentes y otorgarles una ventaja (Arora *et al.* 2019, 639-641; Gagnon *et al.* 2020, 2). Las propiedades fisicoquímicas dispares determinarán diferentes niveles de afinidad a distintos péptidos provenientes de los patógenos al hacerlos más (súpertipos) o menos eficientes (Barquera *et al.* 2020, 1-3).
2. La ventaja de los alelos raros. Como se mencionó anteriormente, los genes que codifican para el MHC son exuberantemente diversos, por lo que docenas de cientos de alelos pueden segregarse en las poblaciones naturales; comprender el proceso mediante el cual mantienen e incluso desarrollan más diversidad tiene implicaciones no sólo a nivel evolutivo, sino también en la salud humana. Dado que los patógenos (de rápida evolución) tratan de escapar al reconocimiento de los alelos comunes, es muy posible que la introducción de nuevos alelos en los MHC (por mutación, recombinación o flujo de genes) dará a los huéspedes una resistencia superior. Por consiguiente, los alelos raros conferirían una ventaja en la generación de nuevos patrones de diversidad alélica, los que podrían conceder una resistencia adaptativa mayor a sus

portadores. Dada su baja frecuencia, los alelos raros se encuentran acompañando a otros alelos, es decir, en forma heterocigota, lo cual da nuevamente una ventaja selectiva a los individuos heterocigotos. Bajo este escenario, la ventaja de selección de los alelos raros disminuirá conforme se incrementa su frecuencia (Gagnon *et al.* 2020, 2; Phillips *et al.* 2018, 1552-1553; Slade *et al.* 2019, 5146-5148).

3. La selección fluctuante. Bajo los contextos manejados en los puntos previos, el patógeno puede prevenir la fijación de alelos, los que se seleccionan de manera diferente en el espacio y en el tiempo (Gagnon *et al.* 2020, 2).
4. Selección sexual. La elección de pareja (basada en las señales de olor asociadas con los MHC) también podría ayudar a mantener la diversidad de las moléculas del MHC dado que evolutivamente los individuos eligen aparearse con parejas “diferentes” que optimizarán o maximizarán la diversidad del MHC de su progenie en respuesta a presiones selectivas ejercidas por los patógenos (Gagnon *et al.* 2020, 2).

De manera general estos cuatro mecanismos sugieren una posible correlación entre la heterocigocidad y la aptitud (*fitness*). Es decir, que los heterocigotos incrementan la posibilidad de portar alelos para el MHC más “protectores” y por consiguiente “eficaces”. Retomando nuevamente los hallazgos en cuanto al virus de la inmunodeficiencia humana se refiere, se ha observado que los individuos heterocigotos exhiben una gama más amplia de péptidos presentados por sus HLA, lo que se correlaciona negativamente con la carga viral (Arora *et al.* 2019, 639-649; McLaren *et al.* 2015, 14659-14661). Por lo que respecta al SARS-CoV-2, se han realizado algunos análisis que revelan un incremento en la severidad de la infección en aquellos individuos portadores del genotipo HLA-B*46:01, lo que ha sido confirmado por pruebas *in silico* (Nguyen *et al.* 2020, 3-4). De manera general, y de acuerdo con las predicciones *in silico*, los alelos HLA-A*02:02, HLA-B*15:03 y HLA-C*12:03 presentan un mayor repertorio de epítopes del proteoma del SARS-CoV-2. Estos alelos presentan una distribución muy baja entre las poblaciones mundiales (HLA-A*02:02-1.1%, HLA-B*15:03-0.63% y HLA-C*12:03-3%) y de manera particular, entre las

poblaciones latinoamericanas. Los alelos HLA-A*25:01, HLA-B*46:01 y HLA-C*01:02 presentan un menor repertorio de epítopes del proteoma del SARS-CoV-2, pero una frecuencia mayor a nivel mundial (0.49%, 6.1% y 7.8%, respectivamente) (Nguyen *et al.* 2020, 3-25). Es importante mencionar que no todos los países están representados pero, para el caso particular de México, éste presenta bajas frecuencias en ambos grupos de alelos.

Otro aspecto a considerar es que existe la posibilidad de que algunos alelos del HLA estén relacionados no sólo con la resistencia y susceptibilidad al SARS-CoV-2, sino también con la severidad de la COVID-19. En este sentido, se evaluó mediante un ensayo piloto la severidad de la enfermedad (leve, moderada y severa) contra la capacidad teórica de unión de las HLA a los péptidos de SARS-CoV-2 en pacientes cuya media de edad fue de 60 años. Los resultados mostraron una mayor cantidad de portadores heterocigotos entre los individuos con severidad moderada, en comparación con aquellos que presentaron reacciones severas, quienes fueron los que presentaron los mayores porcentajes de homocigocidad en los alelos del HLA (*loci* A, B y C), comparados con los de evolución moderada (20% vs. 10% en el *locus* A y 15% vs. 5% en el *locus* C) (Iturrieta-Zuazo *et al.* 2020, 3-7).

Aunque los estudios *in silico* abren la puerta para entender la importancia de la variabilidad genética en respuesta a los patógenos, éstos requieren de validación experimental (tanto en pacientes como en la población en general), no sólo para el SARS-CoV-2, sino también para otros virus como el de la influenza y el de la inmunodeficiencia humana en aras de las terapias mediante vacunas. En este intento, se han determinado las afinidades a diferentes niveles (fuerte, regular, débil y no aglutinante) entre las moléculas del MHC (clase I y II) y los proteomas de varios virus “pandémicos”, entre los que se encuentra el causante de la COVID-19. Los resultados mostraron que los alelos de HLA-A se unen mejor a los péptidos virales del SARS-CoV-2; los alelos A*02:11 y A*02:22 se unen a más de 200 péptidos con alta afinidad (Barquera *et al.* 2020, 1-8). Como se mencionó con anterioridad, las frecuencias de estos alelos es muy rara a nivel mundial (< 2.5%), siendo las poblaciones indias (Munda, A*02:11-21.1%) y las poblaciones nativo-americanas de Brasil (Guarani, A*02:22-5.8% y Terena,

A*02:22-15%) las que presentaron las mayores frecuencias (Barquera *et al.* 2020, 8). En este sentido, aunque no es el único factor, es posible que la baja tasa de positividad (6.5%), fatalidad (2.8%) y severidad (15.3%, donde sólo 4.16% requiere de ventilación mecánica) entre las poblaciones indias (reportadas a julio del 2020) pudieran estar relacionadas con esta característica genética (Samaddar *et al.* 2020, 1-5). India tiene una población de 1 380 004 385 habitantes (reportada al 2 de septiembre de 2020); su tasa de defunción de 1.32; 4.58 veces más baja que el promedio mundial, 6.04 (Samaddar *et al.* 2020, 1-5; Worldometer 2020). Si bien, del total de la población india sólo 4 408 661 pertenecen a la comunidad tribal munda, los reportes previos indican que este grupo está compuesto por varias tribus endogámicas que a su vez están integradas por clanes exogámicos totémicos, con una tradición patrilocal, aunque sus perfiles de HLA exhiben una diversidad limitada (Censusindia 2017; Riccio *et al.* 2011, 405-408). Los munda son cazadores y recolectores complementados con cultivos migratorios, además de practicar la agricultura a gran escala. Desde el punto de vista lingüístico, la subfamilia mundari se divide en dos ramas lingüísticas (mundas del norte y mundas del sur) (Riccio *et al.* 2011, 405-408). Ambos aspectos sugieren una elevada diversidad; los cambios de prácticas de subsistencia se han relacionado a la diversidad de haplotipos en otros polimorfismos como los de la N-acetil-transferasa-2 (Sabbagh *et al.* 2011, 1-9). Por otro lado, la población india, *per se*, presenta una elevada diversidad en los genes de HLA, incluso mayor a la que presentan las poblaciones europeas y las derivadas de éstas. La diversidad de HLA en las poblaciones indias ha sido relacionada a la alta exposición microbiana a la que han estado expuestos durante su vida (Samaddar *et al.* 2020, 1-5). Con respecto al alelo A*02:01 que reconoce cerca de 115 péptidos tiene una distribución más amplia y es altamente frecuente (> 50%) entre las poblaciones nativo-americanas mexicanas. Por su parte, el alelo A*02:06 (que reconoce cerca de 144 péptidos) tiene una frecuencia entre el 20 y 30% en las poblaciones mexicanas (Barquera *et al.* 2020, 7-9). Lo anterior podría relacionarse con la exuberante diversidad tanto de las poblaciones mestizas como nativo-americanas de México, donde Mesoamérica jugó un papel muy importante en el proceso de diversificación en general (Gómez *et al.*

2020; Santana *et al.* 2014, 289-291). Por lo que respecta a HLA-B, los alelos B*15:03, B*15:17 y B*35:10 fueron capaces de unirse a 203, 154 y 147 péptidos del SARS-CoV-2, mientras que los alelos DRB1*01:01, DRB1*10:01 y DRB*01:04 pertenecientes a la clase II del MHC mostraron uniones de 719, 358 y 185 péptidos, respectivamente. La frecuencia de los alelos de HLA-B es baja (< 3%) mientras que los de HLA-DR se presentan en frecuencias bajas e intermedias en nuestra población (Barquera *et al.* 2020, 7-9).

No obstante, la mayoría de estos hallazgos, como muchos otros (88 al 96%), se presentan en poblaciones de origen europeo o derivadas de éste, lo que definitivamente no es extrapolable a las poblaciones latinas, cuya pluriétnicidad y eventos demográficos son muy peculiares (Popejoy *et al.* 2016, 161-164; Santana *et al.* 2014, 289-291). Sin embargo, se cuenta con una base de datos con suficiente soporte de la diversidad de México, donde los alelos (frecuencias) están reportados por región geográfica e incluso, para el caso de la Ciudad de México, por las diferentes regiones que la integran (The Allele Frequency Net Database 2020).

La diversidad de otros genes relacionados con la COVID-19 y sus implicaciones en las enfermedades cardiovasculares

Además de los genes del HLA, otros genes y sus polimorfismos han sido relacionados con la modulación de la virulencia y patogenicidad del SARS-CoV-2 entre los pacientes. Estos genes serán abreviados siguiendo las reglas del Comité de Nomenclatura de Genes de la Organización del Genoma Humano (HGNC). A continuación se enlistan algunos aspectos relevantes sobre algunos genes y sus polimorfismos y su relación con la COVID-19 y CVDS. Los artículos empleados corresponden al algoritmo de búsqueda *gene polymorphisms*, COVID-19 y SARS-CoV-2. Los polimorfismos encontrados se resumen en la *Figura 2a* y en la *Figura 2b*.

Figura 2a. Polimorfismos que han mostrado una cierta relación con la susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2

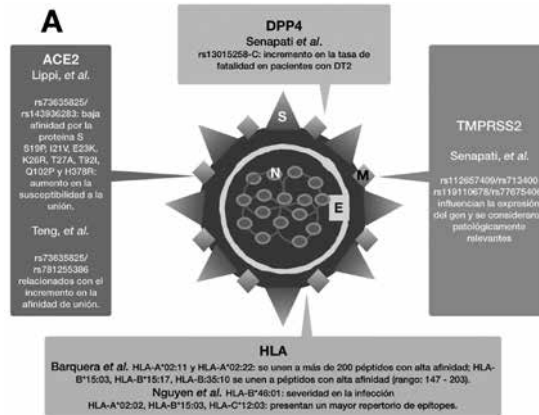
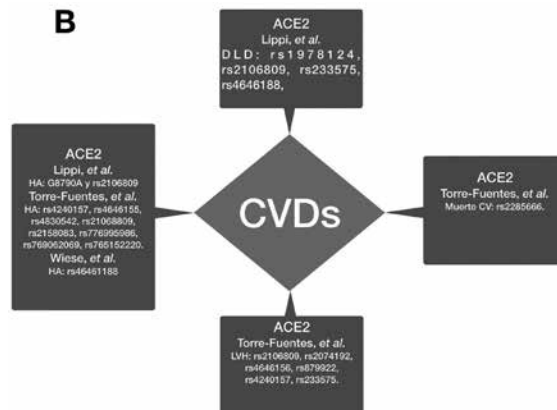


Figura 2b. Polimorfismos de ACE2 relacionados con el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares



ACE2: gen que codifica para el receptor de la enzima convertidora de angiotensina-2; cv: cardiovascular; DLD: dislipidemia; DPP4: gen que codifica para la dipeptidil-peptidasa-4 también conocida como exopeptidasa CD26; DT2: diabetes tipo 2; HA: hipertensión arterial; HLA: genes que codifican para el antígeno leucocitario humano; LVH: hipertrofia del ventrículo izquierdo; TMPS2: gen que codifica para la proteasa transmembranal de serina 2.

- ACE2 (HGNC-ID 13557; Xp22.2). Es un gen altamente polimórfico cuyas variaciones han sido relacionadas con diferencias en la actividad enzimática. Contienen 18 exones, 20 intrones y se somete a un empalme alternativo para producir seis variantes. Para este locus se han descrito cerca de 265 polimorfismos de nucleótido simple (SNPs) del tipo *missense* (sin sentido), incluyendo inserciones y deleciones, los que se encuentran distribuidos entre los exones I al XIII, XVII y XVIII con variación en las frecuencias de distribución entre las poblaciones (Darbani 2020, 2). ACE2 se expresa en numerosos tejidos (células epiteliales del alveolo pulmonar, corazón, riñón, testículos y tracto gastrointestinal) y es una pieza clave en las enfermedades que involucran a muchos sistemas orgánicos como el cardíaco, respiratorio, renal y las funciones endócrinas (Wiese 2020, 1-2). Se ha propuesto que la expresión de ACE2 se correlaciona directamente con las infecciones de SARS-CoV (1 y 2), en donde la mortalidad en pacientes infectados podría estar influida por el nivel de unión al receptor. Consecuentemente, se ha sugerido que las variantes polimórficas en ACE2 pueden influir la susceptibilidad a contraer la COVID-19. Por un lado, estas variantes alélicas también han sido relacionadas con diversas CVDs como HA y con comorbilidades que contribuyen a sus manifestaciones clínicas como los perfiles de lípidos (Torre-Fuente 2020, 1-2). Con respecto a su contribución a la COVID-19, dos variantes en ACE2 (K26R e I468V) podrían afectar las características de unión entre la S1 y el receptor de ACE2 (Li *et al.* 2020, 1-5). Existen otros polimorfismos relacionados; sin embargo, los hallazgos no han sido contundentes con respecto a la susceptibilidad frente a la COVID-19 (Hou *et al.* 2020, 3-8; Asselta *et al.* 2020, 10087, 10089-10091).
- Además del ACE2, otros receptores como TMPRSS2, el dipeptidil-peptidasa-4 o exopeptidasa CD26 (también conocido como DPP4), la furina, la fosfoinositido 5-cinasa (PIKfyve), el canal-2 del segmento de dos poros de cathepsina (TCP2) y la misma cathepsina L (CTSL) tienen una participación central en la entrada

del virus a la célula hospedera (Ou *et al.* 2020, 3-6; Senapati *et al.* 2020, 2).

- TMPRSS2 (HGNC-ID 11876; 21q22.3). Es una serin proteasa sensible al andrógeno, que es quien lo regula, escinde a la proteína S y facilita la entrada viral y su activación. Se expresa en diversos tejidos, predominantemente en el epitelio de la próstata y los pulmones, además del endotelio cardíaco, el riñón y el tracto digestivo. Su expresión en las células endoteliales microvasculares que recubren a los vasos sanguíneos ha sido relacionada con la disfunción endotelial y posiblemente con la infección viral (Strope *et al.* 2020, 801-803). Previamente algunos polimorfismos dentro de este gen han sido asociados con la severidad de la infección por influenza (H1N1 y H7N9) (Strope *et al.* 2020, 802). Otros estudios han señalado que la fusión entre TMPRSS2 con un gen que codifica para un miembro de la familia de factores de transcripción específicos de transformación de eritroblastos parece regular positivamente (*upregulate*) a algunos genes relacionados con la respuesta inmunológica. Entre ellos, se encuentran el receptor-4 *Toll-like* y la cascada de señalización de *Notch* en macrófagos, lo que conlleva a la liberación de enzimas pro-inflamatorias (como el factor de necrosis tumoral y las IL-1 e IL-6); clínicamente, el incremento de IL-6 ha sido relacionado a casos severos de la COVID-19. Los estudios de necropsias muestran que los tejidos de pacientes con la COVID-19 presentan destrucción de algunos tejidos; características de la “tormenta de citocinas” (Strope *et al.* 2020, 802-803). Algunos estudios han mostrado una fuerte interacción molecular entre TMPRSS2-rs12329760 (por modelaje de interacción proteína-proteína) y la proteína S1, además de cuatro variantes regulatorias (rs112657409, rs11910678, rs77675406 y rs713400) que parecen influir su expresión, y que por ende parecen tener relevancia patológica (Senapati *et al.* 2020, 2-5). Por el contrario, la deficiencia de TMPRSS2 ha mostrado una disminución en las infecciones por virus de la influenza en modelos murinos con la subsecuente disminución en los niveles de expresión de citocinas y quimiocinas (Strope *et al.* 2020, 802).

- DPP6 (HGNC-ID 3009; 2q24.2). El producto de este gen es una serina proteasa que escinde una amplia variedad de sustratos como las hormonas incretinas, el péptido-1 parecido al glucagón, el péptido inhibidor gástrico, además de citocinas y factores de crecimiento. CD26 promueve la activación de las células T además de la proliferación y producción de citocinas. A través de su interacción con la adenosina desaminasa activa al plasminógeno-2 con el subsecuente incremento de los niveles de plasmina. Recientemente se ha propuesto que los niveles de plasmina pueden escindir un nuevo sitio de furina en la proteína S del SARS-CoV-2, incrementando su infectividad y la severidad de la enfermedad. También el exceso de plasmina puede contribuir a la fibrinólisis, lo que se refleja en los niveles aumentados de dímero-D. La proteína codificada por DPP6 se puede encontrar unida a la membrana o de forma soluble; esta última se ha relacionado con la gravedad de la COVID-19 en pacientes que cursan con diabetes (Valencia *et al.* 2020, 3-5). Mediante modelaje de interacción proteína-proteína se ha encontrado una fuerte interacción entre CD26-rs1129599 y S1, además de un SNP localizado en la región 5'-UTR del gen (rs13015258-C), que mostró una participación significativa en la regulación de la expresión que genes clave en la internalización del SARS-CoV-2 (Senapati *et al.* 2020, 2-5).
- Furina (HGNC-ID 8568; 15q26.1). Esta proteína también ha sido relacionada en la infección por SARS-CoV-2, pues interviene en la liberación de la proteína S, y colabora con TMPRSS2. Sin embargo, a la fecha no ha habido hallazgos al respecto de su contribución a la COVID-19 (Torre-Fuente 2020, 4).
- CTSL (HGNC-ID 2537; 9q21.33). El producto de este gen es una peptidasa que escinde enlaces peptídicos con residuos aromáticos y residuos hidrofóbicos en las posiciones P2 y P3, respectivamente. La proteína cathepsina L participa en el procesamiento de la glicoproteína viral del ébola y el SARS-CoV-1, por lo que el tratamiento de células HEK-293/hACE2 con inhibidores de la cathepsina L mostró una disminución en la entrada del SARS-CoV-2 (Vargas-Alarcón *et al.* 2020, 2).

- Otro gen que ha sido relacionado es el que codifica para la proteína de unión a la vitamina D (DBP), cuyo producto regula el total de la vitamina D libre. DBP, una proteína altamente polimórfica, es producida en el hígado y su regulación está influida por el estrógeno, los glucocorticoides y las citocinas inflamatorias. Los *loci* de DBP, entre los que destacan rs7041 y rs4588, han sido relacionados con diversas funciones biológicas. El alelo rs7041-G se ha relacionado con el incremento en la susceptibilidad para infecciones de hepatitis C. Los individuos homocigotos para el alelo rs4588-A han mostrado un incremento en los niveles de la 25-hidroxi-vitamina D después de la suplementación con vitamina D, en comparación con aquellos individuos portadores del genotipo GG (Karcioglu Batur *et al.* 2020, 1). Los resultados a la fecha han mostrado que los portadores del genotipo rs7041-TT podrían ser más susceptibles a desarrollar la COVID-19 en poblaciones asiáticas (China y Japón) y africanas (Nigeria y Kenia), mientras que el genotipo heterocigoto rs4588-GT mostró contribución a la susceptibilidad en las poblaciones de Alemania, Italia, México, República Checa y Turquía; las diferencias se explicaron por posibles diferencias en el metabolismo de vitamina D relacionado con los polimorfismos descritos (Karcioglu Batur *et al.* 2020, 3).

CONSIDERACIONES FINALES

A pesar de que ha habido una posible contribución de las variantes de algunos genes a la COVID-19, éstas han sido controversiales entre las diferentes etnias del mundo, en donde los niveles de expresión han sido discrepantes, incluso entre sexos (Darbani 2020, 1-5; Li *et al.* 2020, 1-5). Por lo anterior, resulta difícil generalizar entre los resultados publicados a la fecha, debido a que la mayoría de éstos no están soportados por estudios que describan las frecuencias de distribución en la población en general y podrían ser producto de una asociación espuria. Por lo que respecta a los países del bloque latinoamericano, resulta aún más difícil de llevar a cabo la contribución de los

polimorfismos en el desarrollo de la COVID-19. Por una parte, la exuberante diversidad étnica de los mismos y los procesos demográficos que han experimentado de forma reciente (por ejemplo el mestizaje) podrían reflejar incluso variaciones inter-étnicas en las frecuencias de distribución de los alelos y genotipos. Y por otro lado, porque además del estudio de las frecuencias de distribución de los polimorfismos en la población en general, éstos deberán ser acompañados del estudio de las frecuencias de los grupos étnicos que los integran, en combinación con la comparación de las frecuencias de las poblaciones parentales que contribuyeron al proceso de mestizaje.

Finalmente, debemos tener en cuenta que este tipo de enfermedades requieren el estudio de múltiples polimorfismos, en diversas etnias, para conocer no sólo la contribución alélica y genotípica, sino también la resultante de la contribución de diversos *loci* (multi-*loci*) e incluso haplotípica. Además, otro tipo de estudios (GWAS, secuenciación de exomas, estudios de proteómica, inflamósoma, etc.) deberán realizarse simultáneamente para tener una idea más precisa y responder a las demandas de salud. Sin embargo, los esfuerzos de todos los grupos de investigación que han revelado posibles contribuciones es un paso importante para expandir nuestro conocimiento respecto al SARS-CoV-2 y sus implicaciones en la salud humana.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alanagreh, L., Alzoughool, F. y Atoum, M. (2020). "The Human Coronavirus Disease COVID-19: Its Origin, Characteristics, and Insights into Potential Drugs and Its Mechanisms", *Pathogens*, 9, 5: 1-11. Disponible en <https://www.mdpi.com/2076-0817/9/5/331>
- Arora, J., Pierini, F., McLaren, P. J., Carrington, M., Fellay, J. y Lenz, T. L. (2019). "HLA Heterozygote Advantage against HIV-1 Is Driven by Quantitative and Qualitative Differences in HLA Allele-Specific Peptide Presentation", *Molecular Biology and Evolution*, 37, 3: 639-650. Disponible en <https://doi.org/10.1093/molbev/msz249>

- Asselta, R., Paraboschi, E. M., Mantovani, A. y Duga, S. (2020). "ACE2 and TMPRSS2 variants and expression as candidates to sex and country differences in COVID-19 severity in Italy", *AGING*, 12, 11: 10087-10098. Disponible en <https://doi.org/10.18632/aging.103415>
- Atri, D., Siddiqi, H. K., Lang, J. P., Nauffal, V., Morrow, D. A. y Bohula, E. A. (2020). "COVID-19 for the Cardiologist. Basic Virology, Epidemiology, Cardiac Manifestations, and Potential Therapeutic Strategies", *Journal of the American College of Cardiology (JACC): Basic to Translational Science*, 5, 5: 518-536. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2020.04.002>
- Barquera, R., Collen, E., Di, D., Buhler, S., Teixeira, J., Llamas, B., Nunes, J. M. y Sanchez-Mazas, A. (2020). "Binding affinities of 438 HLA proteins to complete proteomes of seven pandemic viruses and distributions of strongest and weakest HLA peptide binders in populations worldwide", *HLA*, 93, 3: 1-22. Disponible en <https://doi.org/10.1111/tan.13956>
- BBC News Mundo. (2020). "Coronavirus en México: confirman los primeros casos de COVID-19 en el país". Disponible en <https://www.bbc.com/mundo/noticias-america-latina-51677751#orb-banner>
- Bello-Chavolla, O. Y., Bahena-López, J. P. Antonio-Villa, N. E., Vargas-Vázquez, A., González-Díaz, A., Márquez-Salinas, A., Fermín-Martínez, C. A., Naveja, J. J. y Aguilar-Salinas, C. A. (2020). "Predicting Mortality Due to SARS-CoV-2: A Mechanistic Score Relating Obesity and Diabetes to COVID-19 Outcomes in Mexico", *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 105, 8: 1-10. Disponible en <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa346>
- Burki, T. (2020). "COVID-19 in Latin America", *Newsdesk*, 20, 5: 547-548. Disponible en [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30303-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30303-0)

- Camacho-Mejorado, R., Gómez, R., Torres-Sánchez, L. E., Hernández-Tobías, E. A., Noris, G., Santana, C., Magaña, J. J., Orozco, L., Peña-Díaz, A., Arenas-Sordo, M. L. *et al.* (2020). "ALOX5, LPA, MMP9 and TPO gene polymorphisms increase atherothrombosis susceptibility in middle-aged Mexicans", *Royal Society Open Science*, 7, 1: 1-14. Disponible en <http://dx.doi.org/10.1098/rsos.190775>
- Darbani, B. (2020). "The Expression and Polymorphism of Entry Machinery for COVID-19 in Human: Juxtaposing Population Groups, Gender, and Different Tissues", *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17, 10: 1-8. Disponible en <https://doi.org/10.3390/ijerph17103433>
- Debnath, M., Banerjee, M. y Berrk, M. (2020). "Genetic gateways to COVID-19 infection: Implications for risk, severity, and outcomes", *The FASEB Journal*, 34, 7: 1-9. Disponible en <https://doi.org/10.1096/fj.202001115R>
- Ebinger, J. E., Achamallah, N., Ji, H., Claggett, B. L., Sun, N., Botting, P., Nguyen, T., Luong, E., Kim, E. H., Park, E. *et al.* (2020). "Pre-existing traits associated with Covid-19 illness severity", *PLOS ONE*, 15, 7: e0236240. Disponible en <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236240>
- Gagnon, M., Yannic, G., Boyer, F. y Côté, S. D. (2020). "Adult survival in migratory caribou is negatively associated with MHC functional diversity", *Heredity*: 1-14. Disponible en <https://doi.org/10.1038/s41437-020-0347-3>
- Gómez, R., Vilar, M. G., Meraz-Ríos, M. A., Véliz, D., Gerardo Zúñiga, Hernández-Tobías, E. A. *et al.* (2017) "Y-chromosome Diversity in Aztlán Descendants and Its implications for the History of Central Mexico", 2nd International Human Migration Conference (17-21, oct., 2017), CINVESTAV-IPN, Ciudad de México.

- Gonzalez-Galarza, F. F., McCabe, A., Melo Dos Santos, E. J., Jones, J., Takeshita, L., Ortega-Rivera, N. D., Del Cid-Pavon, G. M., Ramsbottom, K., Ghattaoraya, G., Alfirevic, A., Middleton, D. y Jones, A. R. (2020). "Allele frequency net database (AFND) 2020 update: gold-standard data classification, open access genotype data and new query tools", *Nucleic Acids Research*, 48, D1: D783-D788. Disponible en <https://doi.org/10.1093/nar/gkz1029>
- Gorbalenya, A. E., Baker, S. C., Baric, R. S., Groot, R. J., Drosten, C., Gulyaeva, A. A., Haagmans, B. L., Lauber, C., Leontovich, A. M., Neuman, B. W. *et al.* (2020), "The species *Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus*: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2." *Nature Microbiology*, 5: 536-544. Disponible en <https://www.nature.com/articles/s41564-020-0695-z>
- Hartenian, E., Nandakumar, D., Lari, A., Ly, M., Tucker, J. M. y Glaunsinger, B. A. (2020). "The molecular virology of Coronavirus", *Journal of Biological Chemistry*, 295, 37: 1-50. Disponible en [https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(17\)49954-6/fulltext](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(17)49954-6/fulltext)
- Hoffmann, C. y Kamps, B. S. (2020). "COVID REFERENCE *top10 Daily Science (update 29 Agosto 2020)*". Steinhäuser Verlag. Disponible en <https://covidreference.com/top10>
- Hou, Y., Zhao, J., Martin, W., Kallianpur, A., Chung, M. K., Jehi, L., Sharifi, N., Erzurum, S., Eng, C. y Cheng, F. (2020). "New insights into genetic susceptibility of COVID-19: an ACE2 and TMPRSS2 polymorphism analysis", *BMC Medicine*, 18, 216: 1-8. Disponible en <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01673-z>
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G. *et al.* (2020). "Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China", *Lancet*, 395, 10223: 497-506. Disponible en [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)

- Iturrieta-Zuazo, I., Geraldine Rita, C., García-Soidán, A. *et al.* (2020). "Possible role of HLA class-I genotype in SARS-CoV-2 infection and progression: A pilot study in a cohort of Covid-19 Spanish patients". *Clinical Immunology*, 219: 108572. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108572>
- Karcioglu Baturm, L. y Hekim, N. (2020). "The role of DBP gene polymorphisms in the prevalence of the new coronavirus disease 2019 infection and mortality rate", *Journal of Medical Virology*, 93, 3: 1-5. Disponible en <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.26409>
- Lee, H., Cho, M. y Choi, J. (2020). "Bystander CD4+ T cells: crossroads between innate and adaptive immunity", *Experimental & Molecular Medicine*, 52: 1-9. Disponible en <https://doi.org/10.1038/s12276-020-00486-7>
- Li, Q., Cao, Z. y Rahman, P. (2020). "Genetic variability of human angiotensin-converting enzyme 2 (hACE2) among various ethnic populations", *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, 8, 8: 1-6. Disponible en <https://doi.org/10.1002/mgg3.1344>
- Lippi, G., Lavie, C. J., Henry, B. M. y Sanchis-Gomar, F. (2020). "Do genetic polymorphisms in angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) gene play a role in coronavirus disease 2019 (COVID-19)?", *Clin Chem Lab Med*, 58, 9: 1415-1422. Disponible en <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0727>
- McLaren, P. J., Coulonges, C., Bartha, I., Lenz, T. L., Deutsch, A. J. *et al.* (2015). "Polymorphisms of large effect explain the majority of the host genetic contribution to variation of HIV-1 virus load", *PNAS*, 112, 47: 14858-14663. Disponible en <https://doi.org/10.1073/pnas.1514867112>
- Neuman, B. W., Gorbalenya, A. E., Baker, S. C. *et al.* (2020). "The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2", *Nature Microbiology*, 5, 4: 536-544. Disponible en <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>

- Nguyen, A., David, J. K., Maden, S. K., Wood, M. A. *et al.* (2020). "Human Leukocyte Antigen Susceptibility Map for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2", *Journal of Virology*, 94, 13: e00510-20. Disponible en <https://doi.org/10.1128/jvi.00510-20>
- Office of the Registrar General & Census Commissioner, India. (2020). A-11 Individual Schedule Tribe Primary Census Abstract Data and its Appendix. Disponible en <https://www.censusindia.gov.in/2011census/pca/ST.html>
- Olwenyi, O. A., Ravi Dyavar, S., Acharya, A., Podany, A. T. *et al.* (2020). "Immuno-epidemiology and pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19)", *Journal of Molecular Medicine*, 98: 1369-1383. Disponible en <https://doi.org/10.1007/s00109-020-01961-4>
- Ou, X., Liu, Y., Lei, X., Li, P., Mi, D., Ren, R., Guo, L., Guo, R., Chen, T., Hu, J. *et al.* (2020). "Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV", *Nature Communication*, 11, 1620. Disponible en <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15562-9>
- Phillips, K. P., Cable, J., Mohammed, R. S., Herdegen-Radwan, M. *et al.* (2018). "Immunogenetic novelty confers a selective advantage in host-pathogen coevolution", *PNAS*, 115, 47: 1152-1557. Disponible en <https://doi.org/10.1073/pnas.1708597115>
- Popejoy, A. B. y Fullerton, S. M. (2016). "Genomics is failing on diversity", *Nature*, 538, 7624: 161-164. Disponible en <https://doi.org/10.1038/538161a>
- Prakash Singh, S., Pritam, M., Pandey, B. y Prasad Yadav, T. (2020). "Microstructure, pathophysiology, and potential therapeutics of COVID-19: A comprehensive review", *Journal of Medical Virology*, 93, 1: 1-25. <https://doi.org/10.1002/jmv.26254>

- Riccio, M. E., Nunes, J. M., Rahal, M., Kervaire, B., Tiercy, J. y Sanchez-Mazas, A. (2011). "The Austroasiatic Munda Population from India and Its Enigmatic Origin: A HLA Diversity Study", *Human Biology*, 83, 3: 405-435. Disponible en <https://doi.org/10.3378/027.083.0306>
- Robson, F., Shahed Khan, K., Khanh Le, T., Paris, C., Demirbag, S. *et al.* (2020). "Coronavirus RNA Proofreading: Molecular Basis and Therapeutic Targeting", *Molecular Cell*, 79, 5. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2020.07.027>
- Rozenfeld, Y., Beam, J., Maier, H., Haggerson, W., Boudreau, K., Carlson, J. y Meadows, R. (2020). "A model of disparities: risk factors associated with COVID-19 infection", *International Journal for Equity in Health*, 19, 126. Disponible en <https://doi.org/10.1186/s12939-020-01242-z>
- Sabbagh, A., Darlu, P., Crouau-Roy, B. y Poloni, E. S. (2011). "Arylamine N-Acetyltransferase 2 (NAT2) Genetic Diversity and Traditional Subsistence: A Worldwide Population Survey", *PLOS ONE*, 6, 4: e18507. Disponible en <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0018507>
- Samaddar, A., Gadepalli, R., Lakshmi Nag, V. y Misra, S. (2020). "The Enigma of Low COVID-19 Fatality Rate in India", *Frontiers in Genetics*, 11, 854: 1-9. Disponible en <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00854>
- Santana, C., Noris, G., Meraz-Ríos, M. A., Magana, J. J., Calderón-Aranda, E. S. *et al.* (2014). "Genetic analysis of 17 Y-STRs in a Mestizo population from the Central Valley of Mexico", *Human Biology*, 86, 4: 289-312. Disponible en <https://doi.org/10.13110/humanbiology.86.4.0289>
- Senapati, S., Kumar, S., Singh, A. K., Banerjee, P. y Bhagavathula, S. (2020). "Assessment of risk conferred by coding and regulatory variations of TMPRSS2 and CD26 in susceptibility to SARS-CoV-2 infection in human", *Journal of Genetics*, 99, 53: 1-5. Disponible en <https://doi.org/10.1007/s12041-020-01217-7>

- Shui, Y., Wang, Y., Shao, C., Huang, J., Gan, J., Huang, X. *et al.* (2020). "COVID-19 infection: the perspectives on immune responses", *Cell Death & Differentiation*, 27: 1451-1454. Disponible en <https://doi.org/10.1038/s41418-020-0530-3>
- Slade, J. W. G., Watzon, M. J., MacDougall-Shackleton, E. A. (2019). "'Balancing' balancing selection? Assortative mating at the major histocompatibility complex despite molecular signatures of balancing selection", *Ecology and Evolution*, 9, 9: 5146-5157. Disponible en <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ece3.5087>
- Teng, S. y Tang, Q. (2020). "ACE2 enhance viral infection or viral infection aggravate the underlying diseases", *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 18: 2100-2106. Disponible en <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S200103702030355X>
- Thoms, M., Buschauer, R., Ameismeier, M., Koepke, L. *et al.* (2020). "Structural basis for translational shutdown and immune evasion by the Nsp1 protein of SARS-CoV-2", *Science*, 369, 6508: 1249-255. Disponible en <https://doi.org/10.1126/science.abc8665>
- Torre-Fuentes, L., Matías-Guiu, J., Hernández-Lorenzo, L., Montero-Escribano, P., Pytel, V. *et al.* (2020). "ACE2, TM-PRSS2, and Furin variants and SARS-CoV-2 infection in Madrid, Spain", *Journal of Medical Virology*, 93, 2: 1-7. Disponible en <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.26319>
- Tudor, C. R. (2020). "Prevention of Severe Coronavirus Disease 2019 Outcomes by Reducing Low-Grade Inflammation in High-Risk Categories", *Frontiers in Immunology*, 11, 1762: 1-5, Disponible en <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.01762/full>
- Universidad Johns Hopkins (2020). COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Sciences and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). Disponible en <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>

- Valencia, I., Peiró, C., Lorenzo, O., Sánchez-Ferrer, C. F. *et al.* (2020). "DPP4 and ACE2 in Diabetes and COVID-19: Therapeutic Targets for Cardiovascular Complications?", *Frontiers in Pharmacology*, 11, 1161: 1-14. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7426477/>
- Vargas-Alarcón, G., Posadas-Sánchez, R. y Ramírez-Bello, J. (2020). "Variability in genes related to SARS-CoV-2 entry into host cells (*ACE2*, *TMPRSS2*, *TMPRSS11A*, *ELANE*, and *CTSL*) and its potential use in association studies", *Life Sciences*, 260: 1-13. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118313>
- WHO (2020). Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Disponible en <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
- Wiese, O., Zemlin, A. E. y Pillay, T. S. (2020). "Molecules in pathogenesis: angiotensin converting enzyme 2 (*ACE2*)", *Journal of Clinical Pathology*:1-6. Disponible en <https://jcp.bmj.com/content/early/2020/12/08/jclinpath-2020-206954>
- Worldometer. 2020. "India Population (Live)". Disponible en <https://www.worldometers.info/world-population/india-population>.
- Zhao, J., Sun, J., He, W., Ji, X., Gao, Q. *et al.* (2020). "Snapshot of the evolution and mutations patterns of SARS-CoV-2", *bioRxiv*. Disponible en <https://doi.org/10.1101/2020.07.04.187435>

Investigación y Metría de la Información sobre covid-19: diversos enfoques de la pandemia, fue editado por el Instituto de Investigaciones Bibliotecológicas y de la Información/UNAM. Coordinación editorial, Anabel Olivares Chávez; revisión especializada y revisión de pruebas, Valeria Guzmán González y LOGIEM, análisis y soluciones S. de R.L. de C.V.; formación, Mario Ocampo Chávez. Fue impreso en los talleres de Gráfica Premier S.A. de C.V. en papel cultural de 90 g. Se terminó de imprimir en septiembre de 2021.