



## COMPOSICIÓN GENÉTICA Y ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DEL COVID-19

### GENETIC COMPOSITION AND EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF COVID-19

**Autores:** Claudia Amalia Cuevas Rodríguez<sup>1</sup>, Juan David Santa Elena Berro<sup>2</sup>, Dra. Yaquelín Rodríguez Pantoja<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> Estudiante de Medicina de la Universidad de Ciencias Médicas de Granma. Facultad de Ciencias Médicas de Manzanillo "Celia Sánchez Manduley". Correo: [claudiaamaliacuevasrodriguez@gmail.com](mailto:claudiaamaliacuevasrodriguez@gmail.com) Móvil: 54422524. Dirección particular: Edificio #18, apartamento A1, 6ta avenida, Reparto Nuevo Manzanillo, Manzanillo, Granma. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6579-4505>

<sup>2</sup> Estudiante de Medicina de la Universidad de Ciencias Médicas de Granma. Facultad de Ciencias Médicas de Bayamo. Móvil: 52069092. Correo: [juandavidsantaelenaberro@gmail.com](mailto:juandavidsantaelenaberro@gmail.com) Dirección particular: Hermanos Marcanos #6 entre José Joaquín Palma y Padre Batista, Reparto El Cristo, Bayamo, Granma. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0445-5606>

<sup>3</sup> Tutor Especialista de Primer Grado en Medicina Interna.

### RESUMEN

**Introducción:** el COVID-19 (acrónimo del inglés *coronavirus disease 2019*), también conocida como enfermedad por coronavirus e incorrectamente como neumonía por coronavirus, es una enfermedad infecciosa causada por el virus SARS-CoV-2. **Objetivo:** describir la composición genética y aspectos epidemiológicos del coronavirus SARS-CoV-2 en función de entender la forma de combatirlo. **Desarrollo:** el trabajo se centró en la composición genética del SARS-CoV-2 agente causante de la COVID-19, enfermedad que actualmente azota al mundo de forma brutal; también se realizó un análisis del comportamiento epidemiológico de la enfermedad y en los avances que se han logrado hasta el momento en función de su erradicación. **Conclusiones:** hasta ahora, los virus aislados de muestras de pacientes son diferentes en la secuencia de sus genomas, pero tienen las mismas propiedades biológicas, y que, aunque algunas interrogantes han sido despejadas, muchas más quedan aún sin responder antes de poder poner fin a esta pandemia.

**Palabras clave:** Coronavirus SARS-CoV-2; COVID-19; Genomas; Pandemia.

### ABSTRACT

**Introduction:** COVID-19 (acronym for coronavirus disease 2019), also known as coronavirus disease and incorrectly as coronavirus pneumonia, is an infectious disease caused by the SARS-CoV-2 virus. **Objective:** to describe the genetic composition and epidemiological aspects of the SARS-CoV-2 coronavirus in order to understand how to combat it. **Development:** the work focused on the genetic composition of SARS-CoV-2, the causative agent of COVID-19, a disease that currently plagues the world in a brutal way; An analysis was also carried out of the epidemiological behavior of the disease and of the advances that have been achieved so far in terms of its eradication. **Conclusions:** until now, viruses isolated from patient samples are different in the sequence of their genomes, but they have the same biological properties, and that, although some questions have been

answered, many more remain unanswered before being able to put an end to this pandemic.

**Keywords:** Coronavirus SARS-CoV-2; COVID-19; Genomes; Pandemic.

## INTRODUCCIÓN

Según el Centro Chino para el Control y Prevención de Enfermedades (CCDC), el 29 de diciembre del 2019, un hospital en Wuhan admitió a 4 individuos con neumonía, quienes trabajaban en un mercado de esa ciudad. El hospital informó esto al CCDC, cuyo equipo en la ciudad inició una investigación. El equipo encontró más casos relacionados al mercado y el 30 de diciembre las autoridades de salud de Wuhan comunicaron los casos al CCDC, que envió expertos a Wuhan para apoyar la investigación. Se obtuvieron muestras de estos pacientes para realizar análisis de laboratorio. El 31 de diciembre, el Comité de Salud Municipal de Wuhan informó a la Organización Mundial de la Salud (OMS) que 27 personas habían sido diagnosticadas con neumonía de causa desconocida, habiendo 7 en estado crítico; la mayoría de estos casos eran trabajadores del mencionado mercado. Para el 1 de enero de 2020, el mercado había sido cerrado y se había descartado que el causante de la neumonía fuera el SARS, el MERS, gripe, gripe aviaria u otras enfermedades respiratorias comunes causadas por virus <sup>(1)</sup>.

El 7 de enero de 2020 los científicos chinos habían aislado el virus causante de la enfermedad, y realizaron la secuenciación del genoma. El 12 de enero del 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recibió el genoma secuenciado del nuevo virus causante de la enfermedad y lo nombró temporalmente 2019-nCoV, del inglés *2019-novel coronavirus* (nuevo coronavirus), mientras que la enfermedad era llamada «infección por 2019-nCoV» en documentos médicos, y SARS de Wuhan o *Wu Flu* (gripe de Wu) en Internet. El 30 de enero, la OMS recomendó que el nombre provisorio de la enfermedad fuera "enfermedad respiratoria aguda por 2019-nCoV", hasta que la Clasificación Internacional de Enfermedades diera un nombre oficial <sup>(1)</sup>.

La OMS anunció el 11 de febrero de 2020 que COVID-19 sería el nombre oficial de la enfermedad. El nombre es un acrónimo de *coronavirus disease 2019* (enfermedad por coronavirus 2019, en español). Se procuró que el nombre no contuviera nombres de personas o referencias a ningún lugar, especie animal, tipo de comida, industria, cultura o grupo de personas, en línea con las recomendaciones internacionales, para evitar que hubiera estigmatización contra algún colectivo. A pesar de las recomendaciones de la OMS, los medios y agencias de noticias han venido utilizando la denominación *neumonía de Wuhan* para referirse a la enfermedad <sup>(2)</sup>.

El 12 de enero de 2020, las autoridades chinas habían confirmado la existencia de 41 personas infectadas con el nuevo virus, quienes comenzaron a sentir síntomas entre el 8 de diciembre de 2019 y el 2 de enero de 2020, los cuales incluían: fiebre, malestar, tos seca, dificultad para respirar y fallos respiratorios; también se observaron infiltrados neumónicos invasivos en ambos pulmones observables en las radiografías de tórax. Tras el primer brote de COVID-19 en Wuhan en diciembre de 2019, donde las autoridades chinas confirmaron 41 casos detectados entre el 8 de diciembre y el 2 de enero de 2020, la ciudad dejó de informar casos hasta el 19 de enero, cuando se confirmaron 17 casos más. Para ese entonces ya se habían comunicado los primeros casos por COVID-19 fuera de China: dos en Tailandia y uno en Japón <sup>(2)</sup>.

La rápida expansión de la enfermedad hizo que la Organización Mundial de la Salud, el 30 de enero de 2020, la declarara una emergencia sanitaria de

preocupación internacional, basándose en el impacto que el virus podría tener en países subdesarrollados con menos infraestructuras sanitarias. En esa fecha, la enfermedad se había detectado en todas las provincias de China continental, y se diagnosticaban casos en otros 15 países. El 11 de marzo la enfermedad se hallaba ya en más de 100 territorios a nivel mundial, y fue reconocida como una pandemia por la OMS. El número de casos confirmados continuó creciendo hasta alcanzar los 500 mil casos a nivel mundial el 26 de marzo de 2020 <sup>(1)</sup>.

Para prevenir la expansión del virus, los gobiernos han impuesto restricciones de viajes, cuarentenas, confinamientos, aislamiento social, cancelación de eventos, y cierre de establecimientos. La pandemia está teniendo un efecto socioeconómico disruptivo, y el miedo a la escasez de provisiones ha llevado a compras de pánico. Ha habido desinformación y teorías conspirativas difundidas en línea sobre el virus, e incidentes de xenofobia y racismo contra los ciudadanos chinos y de otros países del este y sudeste asiático <sup>(2)</sup>.

El COVID-19 o la COVID-19 (acrónimo del inglés *coronavirus disease 2019*), también conocida como enfermedad por coronavirus e incorrectamente como neumonía por coronavirus, es una enfermedad infecciosa causada por el virus SARS-CoV-2 el cual es un tipo de *Orthocoronavirinae*. Produce síntomas similares a los de la gripe, entre los que se incluyen fiebre, tos seca, disnea, mialgia y fatiga. En casos graves se caracteriza por producir neumonía, síndrome de dificultad respiratoria aguda, sepsis y choque séptico que conduce a cerca de 3,75 % de los infectados a la muerte según la OMS. No existe tratamiento específico; las medidas terapéuticas principales consisten en aliviar los síntomas y mantener las funciones vitales <sup>(3)</sup>.

La transmisión del SARS-CoV-2 se produce mediante pequeñas gotas llamadas microgotas de Flügge que se emiten al hablar, estornudar, toser o espirar, que al ser despedidas por un portador (que puede no tener síntomas de la enfermedad o estar incubándola) pasan directamente a otra persona mediante la inhalación, o quedan sobre los objetos y superficies que rodean al emisor, y luego, a través de las manos, que lo recogen del ambiente contaminado, toman contacto con las membranas mucosas orales, nasales y oculares, al tocarse la boca, la nariz o los ojos. Esta última es la principal vía de propagación, ya que el virus puede permanecer viable hasta por días en los fómites (cualquier objeto carente de vida, o sustancia, que si se contamina con algún patógeno es capaz de transferirlo de un individuo a otro) <sup>(3)</sup>.

Los síntomas aparecen entre dos y catorce días, con un promedio de cinco días, después de la exposición al virus. Existe evidencia limitada que sugiere que el virus podría transmitirse uno o dos días antes de que se tengan síntomas, ya que la viremia alcanza un pico al final del período de incubación. El contagio se puede prevenir con el lavado de manos frecuente, o en su defecto la desinfección de las mismas con alcohol en gel, cubriendo la boca al toser o estornudar, ya sea con la sangradura (parte hundida del brazo opuesta al codo) o con un pañuelo y evitando el contacto cercano con otras personas, entre otras medidas profilácticas, como el uso de mascarillas. La OMS desaconsejaba en marzo la utilización de máscara quirúrgica por la población sana, en abril la OMS consideró que era una medida aceptable en algunos países. No obstante, ciertos expertos recomiendan el uso de máscaras quirúrgicas basándose en estudios sobre la Influenza H1N1 donde muestran que podrían ayudar a reducir la exposición al virus. Los CDC recomiendan el uso de mascarillas de tela, no médicas <sup>(3)</sup>.

Debido a la estrepitosa evolución que ha experimentado el COVID-19 y su influencia sobre el desarrollo humano normal en el último año se plantea como problema científico:

¿Cuáles son las especificaciones sobre la composición genética y aspectos epidemiológicos del SARS-COV-2 que se encuentran íntimamente relacionadas con sus características patogénicas?

## **OBJETIVOS**

**Objetivo general:** Describir la composición genética y aspectos epidemiológicos del coronavirus SARS-CoV-2 en función de entender la forma de combatirlo.

### **Objetivos específicos:**

1. Caracterización general de la composición genética del SARS-CoV-2.
2. Describir la respuesta inmunológica frente al SARS-CoV-2.
3. Caracterizar el comportamiento epidemiológico del SARS-CoV-2 haciendo énfasis en las zonas afectadas inicialmente.

## **MATERIAL Y MÉTODO**

Con la finalidad de realizar la búsqueda de información necesaria para obtener datos suficientes para la realización de la presente revisión bibliográfica se implementó una ardua búsqueda en Internet, específicamente en fuentes como PubMed, Scielo y Google Scholar estableciendo como criterios de inclusión aquellas bibliografías que se adecuaban al tema, excluyendo las que no fuesen publicadas en los últimos 5 años para un 100% de actualización de la información obtenida; de esta, la mayoría se basa en artículos de publicación en revistas electrónicas. Finalmente se hizo una selección de los conocimientos aportados por varios autores para confeccionar un resumen sobre las especificaciones sobre la composición genética del SARS-COV-2 que se encuentran íntimamente relacionadas con sus características patogénicas.

## **DESARROLLO**

El SARS-CoV-2, causante de la COVID-19, ha sido aislado para su estudio genético, donde se ha encontrado relación con los murciélagos, fuente zoonótica primaria del virus (por los coronavirus antecesores, incluyendo el SARS Coronavirus). Se tienen dos teorías en cuanto al cambio estructural que dio origen al SARS-CoV-2: La selección natural en un huésped animal antes de la transferencia zoonótica, y la selección natural en humanos después de la transferencia zoonótica. Se cree que el virus puede ser originario de la evolución natural en humanos, donde el virus realizó modificaciones en su sitio de unión, previo a la pandemia de manera asintomática por baja patogenicidad; esto se sustenta con el hecho de que, los beta-coronavirus que afectan otras especies tales como los murciélagos o los pangolines, no tienen un sitio de escisión polibásica y, de hecho, no se tiene registro de algún coronavirus animal que sea lo suficientemente parecido para servir como antecesor directo del virus SARS-CoV-27; las mutaciones observadas, ya sean deleciones o inserciones, han ocurrido cerca de la unión de ambas subunidades de la proteína S, lo cual muestra que esta mutación puede ocurrir por un proceso evolutivo natural en humanos <sup>(4-6)</sup>.

Con relación a las posibles fuentes zoonóticas intermedias del SARS-CoV-2, causantes de la transmisión del virus a los seres humanos, algunos estudios han propuesto al pangolín como animal intermediario, por su venta local exclusiva en la ciudad de origen de la pandemia. Otro de los primeros estudios realizados con el objetivo de encontrar esta fuente del virus, fue publicado por Wei Ji et al, quien analizó 276 secuencias de varios tipos de coronavirus, encontrando una relación entre el SARS-CoV-2 con dos tipos de serpiente: la *Bungarus multicinctus* y la *Naja*

*atra*, ambas presentes en los mercados de animales exóticos en China. Sin embargo, solo se ha podido comprobar con seguridad en los estudios realizados al material genético del SARS-CoV-2, su relación con el murciélago, animal primario de otras cepas del coronavirus <sup>(7)</sup>.

Numerosos estudios que han sido realizados a lo largo del último año indican que la facilidad con la que algunas personas son afectadas por infecciones virales se ve influida por factores genéticos, dichos factores, como ya sabemos, son únicos en cada ser humano. Es decir, que se ha planteado que existe un factor predisponente en cada persona no solo para contraer la enfermedad, sino para manifestar las formas más severas de la misma con mayor riesgo de complicaciones y resistencia al tratamiento.

Numerosos investigadores se preguntan si el genoma de cada persona juega un papel importante en la respuesta al coronavirus y si sería posible predecir quién corre mayor riesgo ante una infección. El interés por responder a esta cuestión ha impulsado diversas iniciativas que pretenden analizar el genoma de las personas que han dado positivo para COVID-19 y buscar diferencias entre aquellas que han desarrollado síntomas más graves y aquellas no han manifestado ningún signo de la infección o lo han hecho de forma leve. Dentro de estos grandes planes genómicos destaca *The COVID-19 Host Genetics Initiative*, promovida por Andrea Ganna, investigador en el Instituto de Medicina Molecular de Finlandia y la Universidad de Harvard en Estados Unidos. En la actualidad esta iniciativa incluye ya 157 estudios genómicos registrados, distribuidos en más de 20 países diferentes. En ella participan ocho proyectos españoles. También es destacable la participación del proyecto 100 000 genomas de Reino Unido y la contribución de datos del Biobanco de Reino Unido. Los objetivos de *COVID-19 Host Genetics Initiative* son tres: proporcionar un espacio donde se puedan compartir resultados que faciliten la investigación del genoma humano en relación a COVID-19, organizar análisis que permitan identificar determinantes genéticos de la susceptibilidad a la enfermedad y proporcionar una plataforma donde se compartan los resultados <sup>(8)</sup>.

El nuevo Coronavirus produce 16 proteínas no estructurales (nsp por sus siglas en inglés) necesarias para el desarrollo de la infección. Aun así todas no son de interés científico y otras aún no se reconoce su principal función. La NSP 1 se considera la proteína líder. Se une al ribosoma 40S de la célula huésped para inactivar la traducción y promueve la degradación del ARNm del huésped de manera selectiva, mientras que el ARNm de SARS-CoV 2 viral permanece intacto. La NSP 2 tiene efecto sobre el ciclo celular al actuar sobre dos proteínas del huésped: prohibitina 1 y prohibitina 2 quienes juegan un papel en la progresión del ciclo celular, la migración celular, la diferenciación celular, la apoptosis y la biogénesis mitocondrial. Esto supone que el virus además de dividirse altera la secuencia fisiología del ciclo celular. La NSP 3 es las proteínas más grandes codificadas por este virus y se encarga de inhibir la actividad de las proteasas. Por su parte el resto de las proteínas se centran en el proceso de replicación viral o de actuar como cofactores. Tal es el caso de la NSP 4, 5, 6, 9, 12 y 13 que son necesarias para la replicación viral. En este caso la 9 desempeña un papel importante en la dimerización y unión del ARN viral. Por su parte NSP 14, 15 y 16 son usadas como cofactores por las proteínas estructurales. En el caso de NSP 7, 8, 12 y 10 actúan como cofactores para otras proteínas no estructurales. La NSP 11 sigue siendo un misterio para la ciencia <sup>(9-11)</sup>.

El ARN 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 (nucleocapsid). La proteína N está en el interior del virión asociada al RNA viral,

y las otras cuatro proteínas están asociadas a la envoltura viral. La proteína S se ensambla en homotrímeros, y forma estructuras que sobresalen de la envoltura del virus. La proteína S contienen el dominio de unión al receptor celular y por lo tanto es la proteína determinante del tropismo del virus y además es la proteína que tiene la actividad de fusión de la membrana viral con la celular y de esta manera permite liberar el genoma viral en el interior de la célula que va a infectar (12-14).

El SARS-CoV-2 penetra en la célula empleando como receptor a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2 por sus siglas en inglés), una exopeptidasa de membrana presente fundamentalmente en el riñón, los pulmones y el corazón. Se ha observado que los casos graves de COVID-19 presentan niveles de Angiotensina II muy altos. Y el nivel de angiotensina II se ha correlacionado con la carga viral de SARS-CoV-2 y el daño pulmonar. Este desequilibrio del sistema renina-angiotensina-aldosterona podría estar en relación con la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina-2 por parte del virus. Este mismo mecanismo fue observado en el brote producido por síndrome respiratorio agudo grave en 2003 (8, 15).

La glicoproteína S de la envoltura del virus interacciona con el receptor celular ACE2: enzima 2 que convierte la angiotensina, una proteína de la membrana celular que cataliza la conversión de angiotensina I en el nonapéptido angiotensina 1-9 o de angiotensina II en angiotensina 1-7. El virus entra por endocitosis. Una vez en el endosoma ocurre una baja de pH mediada por lisosomas, que promueve la fusión de la membrana del endosoma con la envoltura del virus, lo que libera la nucleocápside al citoplasma. Proteasas celulares degradan la cápside y el genoma del virus queda libre en el citoplasma. A continuación, al ser un genoma ARN sentido positivo, la maquinaria celular traduce directamente a poliproteínas que son procesadas y se forma el complejo de replicación y transcripción. Luego se sintetiza la hebra complementaria de ARN pre-genómico sentido negativo que servirá como molde para replicar el genoma viral sentido positivo. Además, el complejo de replicación y transcripción sintetizará a una serie de ARN subgenómicos sentido positivo, más pequeños. Estos son los que se traducirán a las proteínas virales. Todo este proceso ocurrirá en el citoplasma de la célula. Se irán sintetizando las proteínas estructurales que se expresarán en la membrana del retículo endoplasmático. Ahí, en el retículo, es donde ocurrirá el ensamblaje. De hecho la envoltura del virus proviene de la membrana del retículo endoplasmático. La partícula viral viajará, a través del sistema de transporte de vesículas celular en el que interviene el aparato de Golgi, hasta la superficie. La partícula viral saldrá de la célula por exocitosis. Tras una última fase de maduración, en la que intervienen proteasas virales, todos los componentes del virus encajarán, la partícula será infecciosa y podrá comenzar un nuevo ciclo celular (9,11).

El virus puede pasar a través de las mucosas, especialmente la mucosa nasal y laríngea, luego ingresa a los pulmones a través del tracto respiratorio. Entonces el virus atacaría a los órganos objetivo que expresan la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), como los pulmones, el corazón, el sistema renal y tracto gastrointestinal. El virus comienza un segundo ataque, causando que la condición del paciente empeorar alrededor de 7 a 14 días después del inicio. La reducción de linfocitos B puede ocurrir temprano en la enfermedad, que puede afectar la producción de anticuerpos en el paciente. Además, los factores inflamatorios asociados con las enfermedades que contienen principalmente IL-6 aumentaron significativamente, lo que también contribuyó al agravamiento de la enfermedad alrededor de 2 a 10 días después del inicio. El espectro clínico de COVID-19 varía

de formas asintomáticas a condiciones clínicas caracterizadas por insuficiencia respiratoria severa que requiere ventilación mecánica y apoyo en una unidad de cuidados intensivos (UCI), a manifestaciones en varios órganos y sistemas produciendo sepsis, shock séptico y síndrome de disfunción multiorgánica. El período de incubación, es decir el tiempo que transcurre desde que una persona se infecta por el virus hasta que presenta síntomas, oscila en general entre los 4 y los 7 días, en el 95 % de las ocasiones es menor a 12.5 días. Los límites extremos se han establecido entre 2 y 14 días después del contagio <sup>(15)</sup>.

A nivel inmunológico, se ha evidenciado niveles elevados de IL-6 y otras citoquinas proinflamatorias en pacientes con COVID-19 grave. Esta observación, junto con otros parámetros clínicos asociados a casos graves como linfopenia e hiperferritinemia ha llevado a hipotetizar que un subgrupo de pacientes de COVID-19 puede sufrir un síndrome de liberación de citoquinas. El síndrome de liberación de citoquinas (CRS por sus siglas en inglés), también denominado tormenta de citoquinas, es un síndrome causado por una respuesta inflamatoria sistémica mediada por citoquinas que puede desencadenarse por una variedad de factores como infecciones y algunos medicamentos. Las citoquinas son proteínas solubles que actúan sobre las células del sistema inmune y que regulan la activación, proliferación y reclutamiento celular. El síndrome de liberación de citoquinas se produce cuando se activan grandes cantidades de leucocitos (neutrófilos, macrófagos y mastocitos) y liberan grandes cantidades de citoquinas proinflamatorias. El CRS se describió inicialmente como un efecto adverso de terapias con anticuerpos monoclonales, y es frecuente también en las terapias con células CART (células T, con receptor de antígeno quimérico). Las principales citoquinas implicadas en la patogénesis del CRS incluyen la interleuquina (IL)-6, la IL-10, el interferón (IFN), la proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP1) y el factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF); otras citoquinas como el factor de necrosis tumoral (TNF), IL-1, IL-2, IL-2-receptor- e IL-8 también se han descrito durante el CRS. La patogénesis del CRS en pacientes con COVID-19 es todavía desconocida. Sin embargo, las observaciones clínicas apuntan a que cuando la respuesta inmune no es capaz de controlar eficazmente el virus, como en personas mayores con un sistema inmune debilitado, el virus se propagaría de forma más eficaz produciendo daño en el tejido pulmonar, lo que activaría a los macrófagos y granulocitos y conduciría a la liberación masiva de citoquinas proinflamatorias. Esta inflamación pulmonar aumentada estaría asociada al síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) que se ha descrito como la principal causa de mortalidad por COVID-19 <sup>(13)</sup>.

La gran mayoría de enfermos graves de la COVID-19 son personas mayores que ya sufrían patologías diversas. Pero el genetista Jean-Laurent Casanova estudia el 4 o 5 % restante, esto es los menores de 50 años que se hallaban en buen estado de salud y son víctimas de formas graves del coronavirus. *Por ejemplo, alguien que podía correr un maratón en octubre de 2019 y que en abril de 2020 se halla en cuidados intensivos, intubado y con un respirador mecánico*, afirma a la AFP Casanova. La hipótesis es que estos enfermos tienen variaciones genéticas que permanecen silenciosas hasta que se encuentran con el virus, prosigue este codirector del Laboratorio de genética humana de enfermedades infecciosas, basado en el Instituto Imagine de París y en la universidad Rockefeller de Nueva York. Por ello, el consorcio *Covid Human Genetic Effort* empezó a reclutar a pacientes principalmente de China, Irán, Japón, Europa y América del Norte. A estos pacientes se les toma una muestra de sangre, se analizan sus secuencias de ADN y se seleccionan variaciones genéticas candidatas, para incriminarlas o exculparlas, indica el doctor Casanova. <sup>4</sup>

Años atrás, la existencia de enfermos graves de la COVID-19 sin motivo aparente *se habría achacado al azar, pero no es solo una cuestión de suerte*, explica Jacques Fellay, investigador del Hospital Universitario Vaudois y de la Escuela Politécnica Federal de Lausana. Hoy en día, tenemos la capacidad de diseccionar el genoma de estas personas y ver si tienen o no una mutación rara que podría volverles especialmente susceptibles al SARS-CoV-2, explica a la AFP este experto en genómica y enfermedades infecciosas. La ciencia identificó en estos últimos años las variaciones genéticas responsables de predisposiciones a varias enfermedades infecciosas, desde la tuberculosis hasta formas graves de gripe, pasando por encefalitis virales <sup>(9-13)</sup>.

### **Síntomas y signos**

Las personas infectadas pueden estar asintomáticas o presentar un cortejo de síntomas que oscilan desde leves a muy graves, entre ellos fiebre, disnea y tos seca. La diarrea y otros síntomas de rinofaringe, como estornudos, rinorrea y dolor de garganta, son menos frecuentes. Aunque las personas de avanzada edad son más vulnerables a la enfermedad, a mitad de marzo de 2020, la OMS recordó que los jóvenes también pueden tener complicaciones e incluso llegar a la muerte por el virus. Los síntomas de la COVID-19 son inespecíficos y su presentación, según la OMS, puede incluso carecer de síntomas (asintomático). En base a una muestra estadística de casos confirmados por laboratorio, la frecuencia de presentación de los síntomas en la población china era la del cuadro adjunto <sup>(16)</sup>. (*Anexo #1*)

La variabilidad de los síntomas de una a otra persona ha demostrado ser amplia llegando en la mayoría de casos en Cuba a incluirse en el grupo de asintomáticos, lo cual interviene negativamente en la transmisibilidad de esta enfermedad puesto que la ausencia de síntomas se relaciona frecuentemente con el incumplimiento de las medidas higiénicas necesarias para garantizar la protección de la población y afectando directamente el reporte exacto y fiel de los casos positivos.

### **Actuales métodos de diagnóstico de COVID-19**

Todo paciente sospechoso requiere de solicitud de exámenes de laboratorio completos. La infección por COVID-19 puede producir aumento en los niveles de proteína C reactiva, aumento en los niveles de velocidad de sedimentación globular, lactato deshidrogenasa, creatinina y un tiempo prolongado de protrombina <sup>(17)</sup>.

Desde el inicio de la pandemia y gracias a la publicación del genoma viral, según la última directriz de diagnóstico y tratamiento de la neumonitis causada por SARS-CoV-2 publicada por el gobierno de China, se ha utilizado la prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) para la detección del material genético del virus y como parte de su diagnóstico específico de COVID-19. Este material genético es detectado mediante el estudio de muestras del tracto respiratorio recolectadas por hisopos nasofaríngeos u orofaríngeos, esputos, aspirados endotraqueales y lavados broncopulmonares, consideradas como muestras del tracto respiratorio inferior; desafortunadamente estudios han demostrado que el solo 28 % de los pacientes con COVID-19 podrían producir un esputo que sirva para diagnóstico de la enfermedad. Por otra parte, también se ha detectado muestras virales en la sangre y en las heces fecales en cuadros más graves de la enfermedad. A pesar de que RT-PCR es una prueba diagnóstica efectiva, no siempre logra un diagnóstico certero, dado que múltiples factores pueden afectar el resultado de esta prueba como: un muestreo clínico incorrecto, la fuente de muestras (tracto respiratorio superior o inferior), el tiempo de la muestra (período diferente del desarrollo de la enfermedad), el rendimiento de los

kits de detección, baja carga viral del paciente. Es por esto que un solo resultado negativo de la prueba de RT-PCR de pacientes sospechosos no excluye la infección por COVID-19, de hecho, se ha informado en estudios <sup>(17, 18)</sup>.

El uso de tomografía computarizada (TC) de tórax es una alternativa fácil de realizar y con buenos resultados diagnósticos según los últimos estudios publicados; dado que ha mostrado características radiológicas típicas en pacientes con COVID-19 dentro de las cuales se observan aspecto de vidrio esmerilado, cambios en el intersticio pulmonar con distribución periférica y conformación de opacidades multifocales a nivel del pulmón. Estos signos se identificaron también en pacientes asintomáticos, incluso se ha utilizado para el diagnóstico de COVID-19 en pacientes con características epidemiológicas y clínicas compatibles con la enfermedad cuando las pruebas en base a PCR -RT son negativas. Estudios recientes han revelado mayor sensibilidad del TC de tórax en relación al RT-PCR, con un 98 % vs un 71 % respectivamente <sup>(18)</sup>.

### **Detección del virus**

El 5 de enero de 2020, un equipo del Centro Clínico de Sanidad Pública de Shanghai consiguió secuenciar el ARN del nuevo virus. Este logro se mantuvo en secreto hasta que, seis días después, unos investigadores lo filtraron a varios sitios web. Este acto permitió a la comunidad internacional comenzar a desarrollar tests y vacunas para el virus, y sus responsables fueron castigados con el cierre de su laboratorio. Las guías publicadas el 6 de febrero por el Hospital Zhongnan de la Universidad de Wuhan recomendaban métodos de diagnóstico basados en el riesgo epidemiológico y las características clínicas. Esto incluía identificar a pacientes que habían viajado recientemente a Wuhan o habían tenido contacto con alguien infectado, además de dos o más de los siguientes síntomas: fiebre, signos radiológicos de neumonía, recuento normal o bajo de leucocitos (leucopenia) y linfopenia <sup>(16)</sup>.

La OMS publicó posteriormente varios protocolos para el diagnóstico de la enfermedad para Japón. La prueba de elección fue la RT-PCR en tiempo real (o retrotranscripción seguida de reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa), realizada en muestras respiratorias o de sangre. Los resultados estaban disponibles, al 30 de enero, en unas pocas horas o días. Sin embargo, el neumólogo chino Wang Chen informó que este método de prueba de RT-PCR daría falso positivo en el 50-70% de los casos <sup>(2)</sup>.

### **Medidas preventivas**

Algunas organizaciones internacionales, como la OMS, han publicado medidas preventivas para reducir la transmisión del virus. Si va a estornudar siga estas recomendaciones:

- Lavarse las manos a menudo con agua y jabón durante al menos 20 segundos, especialmente después de ir al baño; antes de comer; y después de sonarse la nariz, toser o estornudar. Si no hay agua y jabón disponibles, usar un desinfectante de manos a base de alcohol con al menos un 60 % de concentración. Siempre lavarse las manos con agua y jabón si las manos están visiblemente sucias.
- Al toser o estornudar, cubrirse la boca y la nariz con la sangría o fosa cubital (la concavidad que forma la cara interna del brazo al flexionarlo por el codo).
- Mantener al menos un metro de distancia de otras personas, «particularmente aquellas que tosan, estornuden y tengan fiebre».
- Evitar tocarse los ojos, la nariz y la boca.

- Ir al médico en caso de fiebre, tos y dificultad para respirar, llamando con antelación si se encuentra en zonas donde se está propagando el virus o si se las han visitado en los últimos 14 días.
- Permanecer en casa si empieza a encontrarse mal, aunque se trate de síntomas leves como cefalea y rinorrea leve, hasta que se recupere si se encuentra en zonas donde se está propagando el virus o si se las han visitado en los últimos 14 días.
- El SARS-CoV-2 puede sobrevivir y permanecer contagioso en superficies inanimadas como metal, vidrio o plástico por varios días. Los métodos para eliminar el virus de las superficies incluyen desinfectantes a base de cloro, etanol al 75 %, ácido peracético y cloroformo <sup>(16)</sup>.

Para reducir las posibilidades de infectarse, las organizaciones sanitarias recomiendan evitar el contacto cercano con personas enfermas; lavarse las manos frecuentemente con agua y jabón; no tocarse los ojos, la nariz o la boca con las manos sin lavar; y practicar una buena higiene respiratoria. Se recomienda a las personas que ya estén infectadas que se queden en casa, excepto para recibir atención médica, llamar con antelación antes de visitar a un proveedor de atención médica, usar una mascarilla facial (especialmente en público), tapar la tos y los estornudos con un pañuelo desechable, lavarse las manos regularmente con agua y jabón, y evitar compartir artículos personales del hogar. Dependiendo de la legislación de cada país, el contagio intencionado del virus está penado de acuerdo al ordenamiento jurídico de donde ocurra el hecho <sup>(3)</sup>.

El distanciamiento social incluye acciones de control de infecciones destinadas a retrasar la propagación de la enfermedad al minimizar el contacto cercano entre las personas. Los métodos incluyen cuarentenas, restricciones de viaje y cierre de escuelas, lugares de trabajo, estadios, teatros o centros comerciales. Las personas también pueden aplicar métodos de distanciamiento social limitando los viajes, evitando áreas llenas de gente y alejándose físicamente de las personas enfermas. Muchos gobiernos ahora exigen o recomiendan el distanciamiento social en las regiones afectadas por el brote. Los adultos mayores y aquellos con afecciones crónicas graves se enfrentan a un mayor riesgo de enfermedades graves y complicaciones por COVID-19 y los CDC de Estados Unidos les han aconsejado que eviten las multitudes y se queden en casa tanto como sea posible en áreas de brote comunitario <sup>(1)</sup>.

Algunos países, como Canadá o Estados Unidos, emitieron directrices para no darse la mano, abrazarse o besarse. Algunos países como India han recomendado a sus ciudadanos que se debe evitar escupir en lugares públicos. La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda para la población en general mantener al menos 1 metro (3 pies) de distancia entre usted y las demás personas, particularmente aquellas que tosan, estornuden y tengan fiebre <sup>(2)</sup>.

## **Tratamiento**

No se conoce un tratamiento efectivo para la enfermedad. La OMS recomienda que se realicen ensayos controlados aleatorizados con voluntarios para comprobar la efectividad y seguridad de algunos tratamientos potenciales. La investigación para encontrar un tratamiento eficaz comenzó en enero de 2020, pero es probable que no haya resultados hasta 2021. El Centro Chino para el Control y Prevención de Enfermedades empezó a comprobar, a finales de enero, la eficacia de algunos tratamientos eficaces preexistentes contra la neumonía en pacientes con COVID-19. Se ha experimentado también con Remdesivir, un inhibidor de la ARN polimerasa, y con interferón beta <sup>(16)</sup>.

## **Tratamientos en investigación. Vacunas**

La alta tasa de propagación y de mortalidad ha convertido a la COVID-19 en una gran prioridad de salud pública global. El desarrollo de una vacuna efectiva contra el nuevo coronavirus se considera una necesidad para poder controlar la transmisión y propagación de la enfermedad. Debido a la urgente necesidad de limitar la propagación del virus en la población se han planteado diferentes enfoques para diseñar y desarrollar vacunas contra COVID-19, las plataformas tecnológicas en marcha son muy variadas. Las vacunas candidatas pueden dividirse en "tradicionales" (virus inactivados), basadas en estrategias más recientes y ya utilizadas en vacunas comercializadas (proteínas recombinantes y basadas en vectores víricos) y en aquellas que nunca se han utilizado masivamente (ADN y ARN). En el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) de La Habana, se trabaja en varios candidatos vacunales, empleando plataformas conocidas por esta institución y considerando también el estado del arte de la investigación en torno a la COVID-19, especialmente los aspectos inmunológicos necesarios para el desarrollo de vacunas contra esta infección. Uno de estos candidatos vacunales es el CIGB-66, Abdala, para administración intramuscular, el cual tiene como principio activo la propia proteína recombinante RBD (dominio de unión al receptor del virus SARS-CoV-2, del inglés receptor-binding domain) obtenida en el CIGB en la levadura *Pichia pastoris* y que es adyuvada en alúmina, y que se encuentra en Fase III del desarrollo clínico <sup>(21)</sup>.

La vigilancia genómica de las variantes del SARS -CoV-2 se ha centrado en gran medida sobre mutaciones en la glicoproteína de pico, que media la unión a las células y es un objetivo principal de los anticuerpos neutralizantes. Allí hay un gran interés en si las mutaciones en la glicoproteína de pico y mediar el escape de los anticuerpos del huésped y podrían potencialmente comprometer la eficacia de la vacuna, ya que el pico es el principal antígeno viral en las vacunas actuales. En este punto, una fuerte selección de una variante a nivel de población probablemente no sea impulsada por el anticuerpo del huésped, porque no hay un número suficiente de individuos inmunes para empujar sistemáticamente el virus en una dirección determinada. A diferencia de, si una variante tiene una o más mutaciones en el pico que aumenten la transmisibilidad, podría competir rápidamente y reemplazar otras variantes circulantes. Debido a que las vacunas actuales provocan una respuesta a toda la proteína de la espiga, se espera que la protección eficaz todavía puede ocurrir a pesar de algunos cambios en los sitios antígenicos en las variantes del SARS-CoV-2 <sup>(20, 21)</sup>.

### **Antivirales**

El 23 de enero Gilead Sciences estaba en comunicación con investigadores y médicos en los Estados Unidos y China sobre el brote en curso de coronavirus de Wuhan y el uso potencial del Remdesivir como tratamiento de investigación. A fines de enero de 2020, investigadores médicos chinos expresaron su intención de comenzar las pruebas clínicas con remdesivir, cloroquina y lopinavir / ritonavir, que parecían tener efectos inhibitorios sobre el SARS-CoV-2 a nivel celular en experimentos exploratorios in vitro. La nitazoxanida se ha recomendado para estudios posteriores in vivo luego de demostrar una inhibición de baja concentración de SARS-CoV-2. El 2 de febrero de 2020, médicos de Tailandia afirmaron haber tratado a un paciente con éxito con una combinación de lopinavir / ritonavir y el medicamento contra la influenza oseltamivir. El 5 de febrero, China comenzó a patentar el uso de remdesivir contra la enfermedad. En marzo se están llevando a cabo ensayos clínicos de fase 3 en los EE. UU, China e Italia con remdesivir. En abril, se anunció que la ivermectina inhibe la replicación del SARS-CoV-2 in vitro <sup>(22)</sup>.

A finales de enero, el Ministerio de Salud de Rusia identificó tres medicamentos para adultos que podrían ayudar a tratar la enfermedad. Son ribavirina, lopinavir/ritonavir e interferón beta-1b. Estos fármacos se usan habitualmente para tratar la hepatitis C, infección por VIH y la esclerosis múltiple, respectivamente. El ministerio ofreció a los hospitales rusos descripciones y guías sobre el mecanismo de acción del tratamiento y las dosis recomendadas. En febrero, China comenzó a usar triazavirin, un fármaco de 2014 desarrollado en Rusia, con el objetivo de comprobar si es efectivo en el control de la enfermedad. Este fármaco fue creado en la Universidad Federal de los Urales en Ekaterimburgo para tratar la gripe H5N1 (gripe aviar). Se ha utilizado contra COVID-19 debido a la similitud entre las dos enfermedades. El fármaco también parece ser efectivo contra la fiebre del valle del Rift y el virus del Nilo Occidental, entre otras. El 18 de marzo un artículo informa que el tratamiento con lopinavir/ritonavir da negativo en pruebas clínicas con 199 pacientes en China. No hay beneficios. Investigadores chinos descubrieron que Arbidol, un medicamento antiviral utilizado para tratar la gripe, podría combinarse con Darunavir, un medicamento empleado en el tratamiento del VIH, para el tratamiento de pacientes con coronavirus <sup>(22)</sup>.

El fosfato de cloroquina ha demostrado una eficacia aparente en el tratamiento de la neumonía asociada a COVID-19. En pruebas clínicas con 100 pacientes se encontró que es superior al tratamiento de control para inhibir la exacerbación de la neumonía, mejorar los hallazgos de las imágenes pulmonares, promover una conversión negativa al virus y acortar la enfermedad. Resultados de investigación mostraron que la proteína ORF8 del SARS-CoV-2 y la glicoproteína de superficie podrían unirse a la porfirina, respectivamente, mientras que las proteínas del SARS-CoV-2 orf1ab, ORF10 y ORF3a podrían atacar de forma coordinada el hemo para disociar el hierro para formar la porfirina. El mecanismo interfirió seriamente con la vía anabólica normal del hemo en el cuerpo humano y esto produce una enfermedad humana. Según el análisis de validación de estos hallazgos, la cloroquina podría evitar que orf1ab, ORF3a y ORF10 ataquen el hemo para formar la porfirina, e inhibir la unión de ORF8 y glucoproteínas de superficie a las porfirinas en cierta medida <sup>(17, 22)</sup>.

Investigadores de la Universidad Noruega de Ciencia y Tecnología (NTNU) han creado una base de datos con 120 agentes antivirales de amplio espectro seguros para las personas e identificaron 31 candidatos a fármacos para el tratamiento de SARS-CoV-2. El Centro Nacional de Desarrollo Biotecnológico de China afirmó el 17 de marzo que el antiviral Favipiravir, un inhibidor de la ARN polimerasa, mostró resultados positivos en un estudio de casos y controles con 80 pacientes en el Hospital Popular n.º 3 de Shenzhen, los que recibieron tratamiento con Favipiravir dieron negativo dentro de un periodo más reducido de tiempo en comparación con los del grupo de control, y recomienda que se incluya en el tratamiento <sup>(16)</sup>.

Estudios recientes han demostrado que el cebado inicial de la proteína de pico por la proteasa transmembrana serina 2 (TMPRSS2) es esencial para la entrada de SARS-CoV-2, SARS-CoV y MERS-CoV a través de la interacción con el receptor ACE2. Estos hallazgos sugieren que el inhibidor de TMPRSS2 Camostat aprobado para uso clínico en Japón para inhibir la fibrosis en la enfermedad hepática y renal, la esofagitis por reflujo postoperatorio y la pancreatitis podrían constituir una opción de tratamiento eficaz fuera de etiqueta. La hidroxicloroquina, un derivado menos tóxico de cloroquina, sería más potente para inhibir la infección por SARS-CoV-2 in vitro. El 16 de marzo de 2020, una importante autoridad francesa y asesor del Gobierno francés sobre COVID-19, el profesor Didier Raoult del Instituto Universitario Hospitalario de Enfermedades Infecciosas (IHU-Méditerranée infection) en Marsella (Bouches-du-Rhône, Provenza-Alpes-Côte d'Azur), anunció

que un ensayo con 24 pacientes del sureste de Francia había demostrado que la cloroquina es un tratamiento efectivo para COVID-19. Se administraron 600 mg de hidroxiclороquina (marca Plaquenil) a estos pacientes todos los días durante 10 días. Esto condujo a una «aceleración rápida y efectiva de su proceso de curación, y una fuerte disminución en la cantidad de tiempo que permanecieron contagiosos».<sup>[196]</sup> Si bien la cloroquina tiene un largo historial de seguridad, los pacientes fueron monitoreados de cerca para detectar interacciones farmacológicas y posibles efectos secundarios graves. El profesor Raoult dijo: «Incluimos a todos los que estaban de acuerdo para ser tratados, que era casi todos. Dos ciudades en el protocolo, Niza y Aviñón, nos dieron pacientes infectados que aún no habían recibido tratamiento. Pudimos determinar que los pacientes que no habían recibido Plaquenil (el medicamento que contiene hidroxiclороquina) seguían siendo contagiosos después de seis días, pero de los que habían recibido Plaquenil, después de seis días, solo el 25% seguía siendo contagioso». En Australia, el Director del Centro de Investigación Clínica de la Universidad de Queensland, el profesor David Paterson, anunció su intención de realizar una gran investigación clínica de la eficacia de la cloroquina y remdesivir como tratamientos para COVID-19. El ensayo compararía una droga, contra la otra droga, contra la combinación de las dos drogas. El profesor Paterson esperaba comenzar a inscribir pacientes a fines de marzo de 2020.<sup>8</sup>

Un estudio limitado francés muestra que la hidroxiclороquina combinada con la azitromicina es más rápida que la hidroxiclороquina sola para transformar a los pacientes con COVID-19 a negativo. El mesilato de nafamostat (nombre de marca: Fusan), medicamento utilizado para tratar la pancreatitis aguda, puede bloquear efectivamente el proceso de entrada viral requerido que el nuevo coronavirus (SARS-CoV-2) usa para propagarse y causar enfermedad (COVID-19). La Universidad de Tokio planea lanzar ensayos clínicos en abril de 2020 para evaluar la efectividad de estos dos medicamentos para tratar COVID-19. Fujifilm anuncia el inicio de un ensayo clínico de fase III del medicamento antiviral contra la influenza "Avigan Tablet" (nombre genérico: favipiravir)<sup>(22)</sup>.

### **Contra la tormenta de citoquinas**

El tocilizumab ha sido incluido en las pautas de tratamiento por la Comisión Nacional de Salud de China después de que se completó un pequeño estudio. Se está sometiendo a una prueba no aleatoria de fase 2 a nivel nacional en Italia después de mostrar resultados positivos en personas con enfermedad grave. En combinación con un análisis de sangre de ferritina en suero para identificar tormentas de citoquinas, está destinado a contrarrestar tales desarrollos, que se cree que son la causa de la muerte en algunas personas afectadas. El antagonista del receptor de interleucina-6 fue aprobado por la FDA para el tratamiento contra el síndrome de liberación de citoquinas inducido por una causa diferente, la terapia con células CAR T, en 2017. El Instituto Feinstein de Northwell Health anunció en marzo un estudio sobre "un anticuerpo humano que puede prevenir la actividad" de IL-6. Llamado sarilumab desarrollado en conjunto por Regeneron Pharmaceuticals y Sanofi<sup>(20)</sup>.

### **Terapia pasiva de anticuerpos**

Se está investigando el uso de donaciones de sangre de personas sanas que ya se han recuperado de COVID-19, una estrategia que también se ha probado para el SARS, un primo anterior de COVID-19 y otras enfermedades como la fiebre hemorrágica argentina. El mecanismo de acción es que los anticuerpos producidos naturalmente ("suero convaleciente") en el sistema inmune de aquellos que ya se

han recuperado, se transfieren a las personas que los necesitan a través de una forma de inmunización no basada en vacuna. Otras formas de terapia de anticuerpos pasivos, como los anticuerpos monoclonales fabricados, pueden venir después del desarrollo biofarmacéutico, pero la producción de suero convaleciente podría aumentar para un despliegue más rápido. Vir Biotechnology, con sede en San Francisco, está evaluando la efectividad contra el virus de los anticuerpos monoclonales (mAbs) previamente identificados. Investigadores de la Universidad de Utrecht y Erasmus MC anunciaron que encontraron un anticuerpo monoclonal humano que bloquea la infección por SARS-CoV-2 <sup>(20)</sup>.

La infección con SARS-COV-2 se ha extendido rápidamente por el mundo. Mientras el 80 % de los contagiados experimentan síntomas leves similares a los de una gripe común o no presentan síntomas, el 20 % pudiera evolucionar a un estado grave o crítico de la enfermedad. El distrés respiratorio lo provoca una reacción inflamatoria exagerada del sistema inmunológico ante la infección con el virus. La literatura científica le llama a este tipo de reacción tormenta de citocinas, ya que se incrementan abruptamente estas moléculas, secretadas por células del sistema inmunológico. Tal cuadro de hiperinflamación puede desencadenar un colapso cardiovascular, fallo de múltiples órganos y la muerte en los pacientes con la COVID-19. Tomando en cuenta el mecanismo de acción del cigb-258, vinculado a la regulación de la inflamación, y los resultados en estudios clínicos, que demostraron la seguridad y evidencias de reducción de los procesos de inflamación articulares y sistémicos, el CIGB presentó al Centro Estatal para el Control de los Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (Cecmed), la solicitud de su uso en pacientes confirmados de la COVID-19 en los estadios graves y críticos. Dicha petición fue aprobada, y de ese modo comenzó su uso en nuestro país <sup>(1)</sup>.

Hasta el 5 de mayo habían recibido la terapia con este péptido un total de 31 pacientes, 12 comenzaron la terapia en estado grave y 19 en estado crítico. En los pacientes graves la sobrevida fue del 92 %, y en el caso de los críticos fue del 73 %, después del tratamiento con CIGB-258. Visto en su conjunto, la sobrevida para todos los enfermos, incluyendo los graves y críticos, fue de un 81 %. Estos resultados realmente son muy alentadores, sobre todo porque se ha descrito en reportes internacionales que la tasa de sobrevida de los pacientes en la COVID-19 en estado crítico no sobrepasa el 30 %. Continuamos acumulando evidencias para llegar a conclusiones sobre la efectividad del CIGB-258 en la COVID-19, afirmó <sup>(2)</sup>. En diciembre del 2020, se presentaron resultados actualizados con base en la supuesta detección de "material genético de SARS-CoV-2" en los municipios de la R. P. de China. En un webinar organizado por CHEMLINKED, se presentó información incluyendo como válidos los resultados obtenidos en los laboratorios de las ciudades del interior de la R. P. de China. En este evento, se presentó públicamente que en 10 provincias de la R. P. de China "habrían detectado COVID-19 en alimentos congelados e importados y en sus embalajes". Reconociendo que la mayoría fue en la superficie de los contenedores, asumiendo un promedio de resultados positivos de 0.48/10.000, o sea aproximadamente 1 positivo cada 20.000 muestras analizadas. Estos resultados reafirman que, desde que los análisis se realizan de forma descentralizada la proporción de muestras de superficies positivas pasó de 2/250.000 a 2/40.000 <sup>(23, 24)</sup>.

En un escenario desfavorable, incluyendo los datos aportados por CHEMLINKED (aproximadamente 2 muestras positivas cada 40.000 hisopados de superficies) la probabilidad de adquirir COVID-19 como consecuencia del contacto con una superficie contaminada con SARS-CoV-2 sería inferior a 1 caso en 100 mil millones (100.000.000.000) de personas potencialmente expuestas. Cabe comparar este riesgo con las 7.8 mil millones (7.800.000.000) de personas que conforman la

población mundial, para demostrar que el riesgo estimado de transmisión de SARS-CoV-2 a través de superficies es hipotético y en una situación desfavorable sería insignificante <sup>(25)</sup>.

La enfermedad de COVID19 ha planteado un complejo escenario a nivel mundial en aspectos sanitarios, sociales y económicos. Se ha provocado una gran expansión global y un gran número de personas contagiadas debido a la alta transmisibilidad del virus que, si bien, en la mayoría de estas personas los síntomas son leves, no es menor la cantidad de personas que pueden agravarse, y así, poner en jaque los sistemas de salud asistenciales del mundo <sup>(18)</sup>.

## **CONCLUSIONES**

Todo el proceso investigativo, la búsqueda activa de información y la descripción de la composición genética del SARS-CoV-2 permitió a los autores de este trabajo llegar a conclusiones, entre las cuales se encuentran:

- El agente causal de la COVID-19 es el virus SARS-CoV-2, fue descubierto y aislado por primera vez en Wuhan, China. Parece tener un origen zoonótico, es decir, que pasó de un huésped animal a uno humano.
- El genoma del virus está formado por una sola cadena de ARN, y se clasifica como virus ARN monocatenario positivo. Su secuencia genética se ha aislado a partir de una muestra obtenida de un paciente afectado por neumonía en la ciudad china de Wuhan.
- A nivel inmunológico se ha observado que el síndrome de liberación de citoquinas es uno de los aspectos más violentos de la respuesta de nuestro organismo frente a la COVID-19.
- Las rutas de transmisión de persona a persona del agente etiológico SARS-CoV-2 incluyen la transmisión directa por inhalación de microgotas liberadas a través de tos, estornudos, la respiración o el habla, o por contacto de las manos con superficies contaminadas, que luego tocan las membranas mucosas orales, nasales u oculares.

Declaración de conflicto de intereses: No conflictos de intereses.

Declaración de autoría:

1 Claudia Amalia Cuevas-Rodríguez: metodología; investigación; edición; informe; redacción.

2 Juan David Santa Elena-Berro: análisis formal ; recolección de datos; conceptualización; supervisión.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Zaldivar Pascua Y. Coronavirus: 4 descubrimientos clave de la ciencia en los primeros 6 meses de pandemia. Redacción BBC News Mundo ([Internet]). 2020 (citado 2021 Mayo 12). 5 (3):146-50. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/coronavirus-amn-aj>
2. Martins A: Coronavirus: qué se sabe de las mutaciones del virus del covid-19 (y cómo los científicos las están siguiendo en tiempo real). Redacción BBC News Mundo ([Internet]). 2020 (citado 2021 Mayo 12). 20(9):769-70. Disponible en: <https://www.investigacionyciencia.es/noticias/existe-una-predisposicion-genetica-a-padecer-la-covid-19-18636>
3. Tolosa A: Susceptibilidad genética a COVID-19. Rev Genética Médica News ([Internet]). 2020 (citado 2021 Mayo 12). 30(3):121-5. Disponible en: <https://www.geneticamedicanews.com/articles/es/327063>

4. Reina J. El SARS-CoV-2, una nueva zoonosis pandémica que amenaza al mundo. *Vacunas*. 2020. (citado 2021 Mayo 12): 21(1):17-22. Disponible en: [10.1016/j.vacun.2020.03.001](https://doi.org/10.1016/j.vacun.2020.03.001)
5. Buss PM, Tobar S. La COVID-19 y las oportunidades de cooperación internacional en salud. *Cad. Saúde Pública*. 2020. (citado 2021 Mayo 12); 36 (4) Disponible en: [e00066920.10.1590/0102-311X00066920](https://doi.org/10.1590/0102-311X00066920)
6. Palacios-Cruz M, Santos E, Velázquez-Cervantes MA, León-Juárez M. COVID-19, una emergencia de salud pública mundial. *Rev Clin Esp*. 2020. (citado 2021 Mayo 12). Disponible en: [10.1016/j.rce.2020.03.001](https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.03.001)
7. Trilla A. Un mundo, una salud: La epidemia por el nuevo coronavirus COVID-19. *Med Clin (Barc)*. 2020. (citado 2021 Mayo 12); 154(5):175-177. Disponible en: [10.1016/j.medcli.2020.02.002](https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.02.002)
8. Galeana C, Casas D, Rodríguez A, Tapia ME: Genoma del COVID-19. En: *Biosystem. Novedades* ([Internet]). 2020 (citado 2021 Mayo 12). 65(1):69-76. Disponible en: <http://www.biosystems.com.ar/es/novedad/135/genoma-del-covid19>
9. Belasco Angélica GS, Fonseca Cassiane D. Coronavirus 2020. *Rev. Bras. Enferm.* [Internet]. 2020 [citado 2021 Mayo 12]; 73(2):1-2. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2020730201>
10. Serra Valdés MA. Infección respiratoria aguda por COVID-19: una amenaza evidente. *Rev haban cienc méd* [Internet]. 2020 [citado 2021 Mayo 12]; 19(1): 1-5. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3171>
11. Jaqueti Aroca J, Molina Esteban LM, García-Arata I, García-Martínez J. COVID-19 en pacientes españoles e inmigrantes en un área sanitaria de Madrid. *Rev. EspQuim* [Internet]. 2020 [citado 2021 Mayo 12]; 20(5): 1-8. Disponible en: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>
12. Xuhan Z, Kaidi S, Fei T, Mingming F, Zhaohui L, Jinquan W. First case of COVID-19 in a patient with multiple myeloma successfully treated with tocilizumab. *Blood Adv* [Internet]. 2020 [citado 2021 Mayo 12]; 4(7): 1307-1310. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020001907>
13. Chi-Cheng L, Tzu-Ping S, Wen-Chein K, Hung-Jen T, Po-Ren H. Síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) y enfermedad por coronavirus-2019 (COVID-19): la epidemia y los desafíos. *IJAA* [Internet]. 2020 [citado 2021 Mayo 12]; 55(3): 1-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105924>
14. Xintian X, Ping C, Jingfang W, Jiannan F, Hui Z, Xuan L. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmissio. *Sci China Life Sci* [Internet]. 2020 [citado 2021 Mayo 12]; 63(3): 457-460. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1637-5>
15. Reyes González ME, Ramírez Vázquez H: La genética, otra clave de la desigualdad frente a la COVID-19. *Arch Inv Mat Inf*. 2017 (citado 2021 Mayo 12) 30: 121-125. Disponible en: <https://fundacionio.com/salud-io/enfermedades/virus/coronavirus/coronavirus-wuhan-ncov/>
16. Peláez O: Novedosa molécula muestra promisorios resultados frente a la COVID-19. *Periódico Granma* [Internet]. 2020 (citado 2021 Mayo 12). 100: 240-244. Disponible en: <http://www.granma.cu/cuba-covid-19/2020-05-17/novedosa-molecula-muestra-promisorios-resultados-frente-a-la-covid-19-17-05-2020-22-05-57>
17. Pastrian-Soto Gabriel. Genetic and Molecular Basis of COVID-19 (SARS-CoV-2) Mechanisms of Pathogenesis and Immune. *Int. J. Odontostomat.* [Internet]. 2020 Sep [citado 2021 Mayo 12]; 14 (3): 331-337. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-381X2020000300331>.
18. Melián-Rivas Andrés, Calcumil-Herrera Pablo, Boin-Bakit Camila, Carrasco-Soto Rolando. Detección de COVID -19 (SARS-CoV-2) Mediante la Saliva: Una Alternativa

Diagnóstica poco Invasiva. Int. J. Odontostomat. [Internet]. 2020 Sep [citado 2021 Mayo 12]; 14 (3): 316-320. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-381X2020000300316>.

19. Rivas-López R, Juárez-Azpilcueta A: Enfermedad por nuevo coronavirus, COVID-19. Información para la ciudadanía. Ministerio de Sanidad España [Internet]. 2020 (citado 2021 Mayo 12). Disponible en: <https://dspace.ups.edu.ec/bitstream/123456789/12922/1/UPS-CT006737.pdf>
20. European Centre for Disease Prevention and Control. Detection of new SARS-CoV-2 variants related to mink. Posted November 12, 2020 (citado 2021 Mayo 12). Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/RRASARS - CoV- 2-in-mink-12-nov-2020.pdf>
21. Rambaut A, Loman N, Pybus O, et al; COVID -19 Genomics Consortium UK. Preliminary genomic characterisation of an emergent SARS -CoV- 2 lineage in the UK defined by a novel set of spike mutations. Virological.org. Posted December 16, 2020 (citado 2021 Mayo 12). Disponible en: <https://virological.org/t/preliminary-genomic-characterisation-of-anemergent-sars-cov-2-lineage-in-the-uk-definedby-a-novel-set-of-spike-mutations/563>
22. Wu YC, Yang ML, Yuan CC: Desmiente la OMS teorías sobre manipulación genética de Covid-19. Prensa Latina: Agencia Informativa Latinoamericana [Internet]. 2020 (citado 2021 Mayo 12). 80(3):111-3. Disponible en: <https://www.prensa-latina.cu/index.php?o=rn&id=359882&SEO=desmiente-la-oms-teorias-sobre-manipulacion-genetica-de-covid-19>
23. OMS. COVID-19 e inocuidad de los alimentos: orientaciones para las empresas alimentarias. 2020 (citado 2021 Mayo 12); Disponible en: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331856/WHO-2019-nCoV-Food\\_Safety-2020.1-spa.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331856/WHO-2019-nCoV-Food_Safety-2020.1-spa.pdf).
24. OMS. Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions. 2020 (citado 2021 Mayo 12); Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations>.
25. Aboubakr HA, Sharafeldin TA, Goyal SM. Stability of SARS-CoV-2 and other coronaviruses in the environment and on common touch surfaces and the influence of climatic conditions: a review. Transboundary and Emerging Diseases. 2020 (citado 2021 Mayo 12). Disponible en: [10.1111/tbed.13707](https://doi.org/10.1111/tbed.13707)

## ANEXOS

<b>Síntoma presente:</b>	<b>Frecuencia (%)</b>
Fiebre	87,9 %
Tos seca	67,7 %
Fatiga	38,1 %
Producción de esputo	33,4 %
Disnea	18,6 %
Dolor muscular o dolor en las articulaciones	14,8 %
Dolor de garganta	13,9 %
Dolor de cabeza	13,6 %
Escalofríos	11,4 %
Náuseas o vómitos	0 5,0 %
Congestión nasal	0 4,8 %
Diarrea	0 3,7 %
Hemoptisis	0 0,9 %
Congestión conjuntival	0 0,8 %

**Tabla 1** Frecuencia de presentación de los síntomas en la población china hasta el 20 de febrero de 2021 y en base a 55 924 casos confirmados por laboratorio. *Tomado de Reporte de* la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre el SARS-CoV-2.