

UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

ESTRUCTURA VIRAL Y VARIACIÓN GENÉTICA COMO FACTORES DE
RIESGO PARA LA INFECCIÓN DEL SARS-COV2, CAUSANTE DEL
COVID 19.

BATALLAS SUAREZ JUAN EFREN
BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO

MACHALA
2022



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

ESTRUCTURA VIRAL Y VARIACIÓN GENÉTICA COMO
FACTORES DE RIESGO PARA LA INFECCIÓN DEL SARS-COV2,
CAUSANTE DEL COVID 19.

BATALLAS SUAREZ JUAN EFREN
BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO

MACHALA
2022



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

EXAMEN COMPLEXIVO

ESTRUCTURA VIRAL Y VARIACIÓN GENÉTICA COMO FACTORES DE RIESGO
PARA LA INFECCIÓN DEL SARS-COV2, CAUSANTE DEL COVID 19.

BATALLAS SUAREZ JUAN EFREN
BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO

SILVERIO CALDERON CARMEN ELIZABETH

MACHALA, 22 DE AGOSTO DE 2022

MACHALA
22 de agosto de 2022

ESTRUCTURA VIRAL Y VARIACIÓN GENÉTICA COMO FACTORES DE RIESGO PARA LA INFECCIÓN DEL SARS-CoV-2, CAUSANTE DEL COVID 19.

por Juan Efrén Batallas Suarez

Fecha de entrega: 15-ago-2022 02:17p.m. (UTC-0500)

Identificador de la entrega: 1882859497

Nombre del archivo: 1.BATALLAS_SUAREZ_JUAN_EFREN.pdf (54.72K)

Total de palabras: 2114

Total de caracteres: 10935

CLÁUSULA DE CESIÓN DE DERECHO DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL

El que suscribe, BATALLAS SUAREZ JUAN EFREN, en calidad de autor del siguiente trabajo escrito titulado ESTRUCTURA VIRAL Y VARIACIÓN GENÉTICA COMO FACTORES DE RIESGO PARA LA INFECCIÓN DEL SARS-Cov2, CAUSANTE DEL COVID 19., otorga a la Universidad Técnica de Machala, de forma gratuita y no exclusiva, los derechos de reproducción, distribución y comunicación pública de la obra, que constituye un trabajo de autoría propia, sobre la cual tiene potestad para otorgar los derechos contenidos en esta licencia.

El autor declara que el contenido que se publicará es de carácter académico y se enmarca en las disposiciones definidas por la Universidad Técnica de Machala.

Se autoriza a transformar la obra, únicamente cuando sea necesario, y a realizar las adaptaciones pertinentes para permitir su preservación, distribución y publicación en el Repositorio Digital Institucional de la Universidad Técnica de Machala.

El autor como garante de la autoría de la obra y en relación a la misma, declara que la universidad se encuentra libre de todo tipo de responsabilidad sobre el contenido de la obra y que asume la responsabilidad frente a cualquier reclamo o demanda por parte de terceros de manera exclusiva.

Aceptando esta licencia, se cede a la Universidad Técnica de Machala el derecho exclusivo de archivar, reproducir, convertir, comunicar y/o distribuir la obra mundialmente en formato electrónico y digital a través de su Repositorio Digital Institucional, siempre y cuando no se lo haga para obtener beneficio económico.

Machala, 22 de agosto de 2022

Juan Batallas

BATALLAS SUAREZ JUAN EFREN
0706252228

DEDICATORIA

Dedico este trabajo principalmente a mi mamá Melina quien ha sido el pilar fundamental de mi existencia, por brindarme por siempre su cariño y apoyo incondicional. Al hombre que me dio la vida, el cual, a pesar de haberlo perdido a muy temprana edad, ha dejado en mis buenos valores, aunque nos faltaron experiencias juntos sé que esta etapa hubiera sido tan especial para el como lo es para mí. A mis hermanos Josué y Theo quienes son parte primordial en mi vida. Una dedicatoria especial a mi tía Cumandá a quien honro a diario en reconocimiento al sacrificio puesto en mi formación académica y acompañamiento durante este largo camino, ha sido quien me ha motivado para que siga adelante y pueda cumplir con mis metas, aunque ahora ya no esté en el mundo terrenal sé que estará orgullosa de mis logros y que desde el cielo seguirá guiándome.

AGRADECIMIENTO

Agradezco a todas aquellas personas que de una u otra manera formaron parte de este logro profesional, a la Universidad Técnica de Machala por abrirme las puertas y brindarme la oportunidad de formarme junto a grandes profesionales que aportaron con enseñanzas que se quedarán para toda la vida, a mi tutora por la guía brindada al reforzar mis conocimientos y por las sugerencias propuestas en todo el desarrollo de la presente investigación.

RESUMEN

El origen de una serie de casos los cuales cumplían con criterios de neumonía de etiología desconocida se denominó COVID 19 enfermedad infecciosa causada por el SARSCoV-2 detectado en Wuhan-China posteriormente el virus se expandió a nivel mundial causando una pandemia, la tasa de infección y de mortalidad ha ido prevaleciendo, una de las causas principales es el desconocimiento siendo una patología de comportamiento epidémico variable por tal motivo la línea de investigación pretende analizar los estudios publicados con enfoque en la estructura y variación genética para identificar los factores de riesgo y la afectación de los mismos. **Objetivo:** Analizar la estructura del COVID 19 y su variación genética mediante la compilación de bibliografía científica para el escogitamiento de métodos de detección específicos eficaces para el tratamiento al paciente. **Metodología:** En este contexto se ha planteado el método analítico, descriptivo, basado en artículos científicos, donde se fundamenta los conocimientos acordes a la investigación que permiten obtener información fiable sobre la estructura viral y variación genética como factores de riesgo en la susceptibilidad para la infección del COVID 19. **Conclusión:** Según la evidencia científica a través de varias investigaciones se determina que la genética, así como factores de riesgo juegan un papel importante en la aparición y el desarrollo de la infección por SARS-CoV-2.

Palabras claves: COVID 19, infección, factores de riesgo, genética viral, susceptibilidad.

ABSTRACT

The origin of a series of cases which met the criteria for pneumonia of unknown etiology was called COVID 19 infectious disease caused by SARSCoV-2 detected in Wuhan-China, later the virus spread worldwide causing a pandemic, the infection rate and mortality has been prevailing, one of the main causes is ignorance, being a pathology of variable epidemic behavior, for this reason the line of research aims to analyze the published studies with a focus on the structure and genetic variation to identify the risk factors and the affectation of them. **Objective:** Analyze the structure of COVID 19 and its genetic variation by compiling scientific literature for the selection of effective specific detection methods for patient treatment. **Conclusion:** According to scientific evidence through various investigations, it is determined that genetics, as well as risk factors, play an important role in the appearance and development of SARS-CoV-2 infection as a consequence of difficulties in diagnosis, prognosis, alteration in symptoms plus increased mortality rate.

Keywords: COVID 19, infection, risk factors, viral genetics, susceptibility.

ÍNDICE

RESUMEN	3
ABSTRACT	4
LISTA DE ABREVIATURAS	6
INTRODUCCIÓN	7
Objetivo	8
DESARROLLO	8
2.1 Estructura	9
2.2 Bases Genéticas	9
2.3 El árbol filogenético de SARS COV 2	10
2.4 Formas de detección del COVID 19	10
2.4.1 <i>Pruebas de detección de ácidos nucleicos (cadena polimerasa -PCR)</i>	11
2.4.2 <i>Pruebas de detección de antígeno</i>	11
2.4.3 <i>Pruebas de detección de anticuerpos (IgG, IgM)</i>	11
Metodología	12
Situación del problema	12
Análisis del caso	12
Pregunta a resolver	13
¿Qué importancia tiene conocer la genética de COVID 19 para su detección y que características estructurales tiene?	13
3. CONCLUSIONES	14
BIBLIOGRAFÍA	15
ANEXOS	17

LISTA DE ABREVIATURAS

- **COVID-19:** Enfermedad por coronavirus de 2019
- **SARS-CoV:** Síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus
- **SARSCoV-2:** Síndrome respiratorio agudo grave coronavirus 2
- **HCoV:** Human coronavirus
- **OMS:** Organización Mundial de la Salud
- **VRS:** Virus respiratorio sincitial
- **ARN:** Ácido ribonucleico
- **HE:** Hemaglutinina-esterasa

INTRODUCCIÓN

El COVID-19 se identificó por primera vez en China central específicamente en la ciudad de Wuhan, este nuevo virus desconocido causó incertidumbre por su rápida expansión, así como el desarrollo de sus características epidemiológicas y virológicas representando un problema grave de salud pública a nivel mundial causando como consecuencias una morbilidad y mortalidad significativa.¹

Cabe indicar que la dispersión del COVID-19 ha sido difícil de controlar en gran medida ya que en esta enfermedad los pacientes asintomáticos son infecciosos, siendo la identificación de pacientes complicada los cuales desarrollan una presentación clínica distinta pasando de síntomas comunes a un resfriado hasta una infección severa con un período de contagio prologado.²

Los Coronavirus (HCoV) pertenecen a una familia de virus considerado patógeno intrascendentes que comúnmente produce afectaciones a nivel respiratorio, actualmente el SARS-CoV-2 se presenta con diferente carga viral como un agente infeccioso de la COVID-19 formando parte de un subgrupo denominado betacoronavirus SARS-CoV y MERS-CoV el cual ha generado un índice elevado de enfermedades graves hasta la muerte.³

En este contexto, algunos estudios ofrecen orientación adicional sobre factores de riesgo asociados, así como información sobre la estructura viral y variación genética puntualmente relacionándolo a las estructuras de reconocimiento entre el virus SARS-CoV-2 y la célula huésped.⁴

Este trabajo pretende analizar la estructura viral del COVID 19 su variación genética como los factores de riesgo para determinar la susceptibilidad en el desarrollo de la enfermedad, la respuesta inmunitaria y la gravedad de los síntomas mediante la compilación de datos científicos que permita obtener respuestas directas del tema de estudio.

Objetivo

Analizar la estructura del COVID 19 y su variación genética mediante la compilación de bibliografía científica para el escogitamiento de métodos de detección específicos eficaces para el tratamiento al paciente.

DESARROLLO

SARS-CoV-2 es un virus muy contagioso que se transmite aceleradamente desde el principio de la pandemia y ha ocasionado gran cantidad de contagios y muertes a nivel mundial, reportándose un estimado de 132.293.566 casos confirmados; 2.871.642 defunciones y un total de 75.121.408 que corresponden a individuos que han superado cuadros leves o agudos teniendo una recuperación a corto o largo plazo.⁵

La transmisión de esta patología se produce mediante partículas respiratorias que fácilmente se propaga por contacto directo con la persona, superficies u objetos contaminados, los coronavirus se pueden clasificar en aquellos adquiridos a nivel comunitario y los coronavirus emergentes, hallazgos de laboratorio indican que los síntomas al inicio se desarrollaron de una forma no específica.⁶

Luego de investigar la estructura genómica del virus se dio inicio a las pruebas diagnósticas de biología molecular tipo RT-PCR responsables de identificar la carga viral en la población, con la finalidad de detectar contagios y reducir la propagación del COVID-19, un caso confirmado se presenta manifestando signos y síntomas clásicos de la enfermedad.⁶

Esta patología presenta una variación considerable en su comportamiento clínico, la transmisión sintomática del virus se propaga de la misma forma que en los casos asintomáticos, los cuales no presentan síntomas pese a estar infectados por SRAS-CoV2, estudios virológicos demuestran que la liberación del virus ocurre comúnmente por las vías respiratorias, evidenciándose una expansión máxima posteriormente a los 3 días siguientes de la aparición de los síntomas comunes sin un cuadro clínico complicado, donde se manifiestan signos no específicos como tos, fiebre, dolor de garganta, cefalea, congestión nasal, malestar general de 5 a 6 días que puede extenderse hasta 14 días.⁷

2.1 Estructura

Son virus esféricos de entre los 80 a 120 nm de diámetro **fig.1**, tienen ARN como genoma superficialmente muestran proyecciones de la glicoproteína la proteína (S) (spike protein) la cual posee dímeros de proteínas hemaglutinina-esterasa (HE).⁸ Adicionalmente en su envoltura viral otros componentes la proteína (M) siendo la más excesiva en la superficie del virión impregnada como parte de la membrana por tres dominios transmembranales y la proteína E la cual es caracterizada por ser de carácter hidrofóbico estando entrelazadas con las membranas lipídicas de la célula hospedera.³

2.2 Bases Genéticas

Como aproximación la información con mayor relevancia acerca de las bases genéticas establece que el genoma de SARS-CoV-2 se denomina coronavirus por la apariencia que presenta bajo observación en el microscopio electrónico **fig.2**, el cual ha permitido capturar información exacta sobre su estructura mediante un análisis funcional se proyectan imágenes para su caracterización mostrando un virus en forma de corona con un tamaño aproximado entre 60 y 140 nm compuesto por una cadena única de RNA, en base a las secuencias genéticas los coronavirus humanos posiblemente tienen un ascendente común los cuales concentran reservorios naturales o intermediarios en animales y tienen la capacidad de cruzar la barrera entre especies. Es importante mencionar que intervienen proteínas que están implicadas en la replicación del genoma viral cumpliendo funciones específicas: la proteína (E) como ensamblaje y liberación del virus, la proteína (N) forma parte de la nucleocápside al vincularse al material genético viral. La proteína accesoria (HE) se halla solo en algunos Betacoronavirus donde su actividad esterasa facilita la entrada del virus.⁹

Diversos estudios afirman que existen variantes en los genes ACE2-TMPRSS2 que se relacionan directamente con la vulnerabilidad al contagio presentando mayor gravedad del COVID-19 y su influencia genera susceptibilidad en la patología, la proteína principal que interviene en este proceso es la S (Spike) mediando la entrada en la célula huésped.

2.3 El árbol filogenético de SARS COV 2

Para este contexto cabe destacar que el uso de árboles filogenéticos permite describir las relaciones y los orígenes de las diversas cepas virales, los cambios genéticos de SARS-CoV-2 se proyectan en su estructura, esto se representa en el árbol genealógico (genealogía similar) según lo que afirma Forster P, Forster L, Renfrew C, Forster M en su investigación en la cual identifican 160 genomas completos de Cov2 donde intervienen 3 variantes centrales: A, B y C, a su vez refiriéndose como A la variante ancestral perteneciente al exogrupo murciélago coronavirus distribuida en mayor proporción en Europa y Estados Unidos es decir fuera del este de Asia, el tipo B considerado el más común presente en el este de Asia, su genoma ancestral no logró ser extendido fuera del este de Asia sin haber mutado la cual mantuvo resistencia inmunológica-ambiental, por otro lado el tipo C fue detectado los primeros casos en Europa específicamente en Francia, Italia, Suecia y el Reino Unido.¹¹

Cada secuencia de un virus en particular tiene asignada una rama de árbol que mediante vigilancia representa de forma gráfica las mutaciones que se acumulan progresivamente a un ritmo relativo en el tiempo, los datos genómicos indican en el caso del SARS Cov2 existe una elevada evolución de mutaciones que determina una mayor dispersión del virus y genéticamente diversa.¹²

2.4 Formas de detección del COVID 19

Científicos recurrieron a la investigación para la comprensión de la naturaleza del virus, para la detección de patógenos como el COVID 19 se implementó un sistema de diagnóstico presuntivo como técnicas de análisis directas e indirectas.¹³

La OMS sugirió en un inicio como detección el triaje, hacia los casos sospechosos que presentaban síntomas leves, posterior a la valoración permitirá la identificación temprana de la enfermedad siendo un requerimiento para el control y prevención.¹⁴

Actualmente para la detección de anticuerpos SARSCoV-2 las técnicas más utilizadas son:

2.4.1 Pruebas de detección de ácidos nucleicos (cadena polimerasa -PCR)

Consiste en la detección y amplificación de ácidos nucleicos de material genético ARN del SARS-CoV-2 en diversas muestras biológicas clínicas. Las muestras respiratorias como no respiratorias se originan de: orina, heces o sangre y se utilizan las nasofaríngeas y orofaríngea para el diagnóstico.

2.4.2 Pruebas de detección de antígeno.

Son pruebas cualitativas generales detectan anticuerpos (IgM, IgG) obteniendo resultado positivo o negativo. Ideales para un diagnóstico rápido a través de enzimoimmunoanálisis (ELISA) y la inmunocromatografía (flujo lateral). La muestra se obtiene desde el tracto respiratorio de exudado nasofaríngeo u orofaríngeo, mediante un hisopo o esputo.

2.4.3 Pruebas de detección de anticuerpos (IgG, IgM)

Revelan la presencia de anticuerpos IgM e IgG hacia SARS-CoV-2 mediante muestra de sangre, suero o plasma. La muestra es obtenida del dedo del individuo la prueba proviene de un kit que contiene solución, diluyente, tubo capilar o pipetas. ¹⁵

Metodología

Situación del problema

El SARS-CoV-2 es un virus que ha ocasionado una alta mortalidad motivo por lo cual ha sido investigado mundialmente en su estructura viral, variación genética, factores de riesgo con el fin de integrar el conocimiento del genoma de este virus los cuales en conjunto contribuyen en la identificación de casos vulnerables y ofrecen alternativas de prevención que permite adoptar estrategias para el manejo y tratamiento de la patología.

Se ha realizado un análisis profundo de publicaciones científicas sobre los temas abordados en esta revisión lo cual provee información importante en esta área del conocimiento.

Análisis del caso

Presentamos el caso de una niña de 7 meses de edad, con síndrome de Down por trisomía pura o regular. Nacida a término, segunda hija de padres no consanguíneos. La paciente tiene una comunicación interauricular (CIA) del tipo ostium secundum presente desde el nacimiento, no intervenida, y además se encuentra en tratamiento profiláctico para virus respiratorio sincitial con palavizumab. Es traída a consultas de Atención Primaria por fiebre de pico máximo 39,5 °C de 1 día de evolución, asociada a tiraje en tres niveles: intercostal, supraclavicular y supraesternal. Además, presentaba tos, deposiciones diarreicas, pérdida de apetito y decaimiento. A su llegada a urgencias, presentaba hipoxemia con saturaciones basales en torno al 85%. Se realizó una radiografía de tórax, en la que se apreciaron consolidaciones segmentarias bilaterales en lóbulos superiores y retrocardíaca, sugestivos de infección por COVID-19 (figura 1). Los reactantes de fase aguda en la analítica no estaban elevados (leucocitos 7,28 x 10³, proteína C reactiva 3,4 mg/L, D-dímero 450 ng/mL). Se pautaron broncodilatadores (salbutamol), hidroxiclороquina, corticoterapia (estilsona) y antibioterapia (amoxicilina-clavulánico), y la paciente remontó hasta una saturación de oxígeno (SatO₂) del 100% con oxígeno a 3 L. Se realiza una PCR para SARS-CoV-2 en la orofaringe, que resultó positiva. **(Caso)**

Pregunta a resolver

¿Qué importancia tiene conocer la genética de COVID 19 para su detección y que características estructurales tiene?

El obtener conocimiento sobre la secuencia genética del COVID 19 es un aporte significativo que brinda información sobre el origen y rutas de transmisión considerando como principal vía de contagio la respiratoria a través de gotas expulsadas de la persona infectada y mediante contacto de superficies contaminadas, con respecto a la evolución de la enfermedad diversos estudios afirman que las variantes genéticas crean susceptibilidad a la infección de COVID-19, la proteína S (spike) es una de las principales que cubren al virón responsable de la entrada en la célula huésped, así como codifica la evolución de mutaciones en el material genético lo que permite realizar un seguimiento del virus para un adecuado control sobre la enfermedad.

Es un virus patógeno y virulento que se muestra estructuralmente de forma esférica cuyo diámetro varía entre 80 a 120 nm, de una envoltura lipídica externa derivada de la membrana citoplasmática de la célula infectada, su nombre se debe a sus características similares a una corona de puntas, tiene cuatro proteínas estructurales: la S (espiga), E (envoltura), M (membrana) y la N (nucleocápside) que son esenciales para el ensamblaje de viriones y la infección con funciones específicas, se encuentra constituido por un genoma de cadena simple de ARN con polaridad positiva, la importancia del conocimiento del genoma radica en identificar rasgos que contribuyen a su virulencia, analizar el comportamiento del virus en los individuos afectados, conocer la respuesta inmunitaria y desarrollo de tratamientos adecuados.

3. CONCLUSIONES

Es importante conocer la estructura del virus para analizar los aspectos patológicos de la infección por el SARS-CoV-2, los estudios comprenden la asociación de la genética con factores ambientales, comorbilidades que inciden en la susceptibilidad del individuo considerados determinantes que influyen considerablemente en la gravedad de casos de COVID 19.

En este contexto cabe mencionar que el seguimiento de las variantes virales es de suma importancia, la información obtenida a base del árbol filogenético desempeña un papel esencial que diversifica a la especie en función de las variaciones de sus secuencias permitiendo estudiar el virus y detectar la severidad o transmisión del virus según su origen geográfico.

Las variantes genéticas son responsables de producir el riesgo de la infección presentando manifestaciones clínicas diversas se evidencia una alta prevalencia de pronósticos desfavorables como respuesta del sistema inmunitario.

Con respecto a las formas de detección de las proteínas de COVID 19 y sus variantes se clasifican en las siguientes estrategias: Detección del material genético del virus, Detección del virus como entidad individual, Detección de anticuerpos generados en el organismo, la aplicación de estas técnicas es de mucha utilidad para la detección rápida y eficaz del virus, la evaluación epidemiológica, una atención de forma oportuna, así como un tratamiento para prevenir complicaciones.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Organización Mundial de la Salud.(OMS). *Protocolo de Investigación de Los Primeros Casos y Sus Contactos Directos (FFX) de La Enfermedad Por Coronavirus 2019 (COVID-19)*; 2020.
- (2) Pérez Abreu MR, G. T. J. D. G. R. Clinical-Epidemiological Characteristics of COVID-19. *Rev Haban Cienc Med.* **2020**, 1–15.
- (3) Palacios Cruz, M.; Santos, E.; Velázquez Cervantes, M. A.; León Juárez, M. COVID-19, a Worldwide Public Health Emergency. *Revista Clínica Espanola* **2021**, 221 (1), 55–61. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.03.001>.
- (4) Hussain, M.; Jabeen, N.; Raza, F.; Shabbir, S.; Baig, A. A.; Amanullah, A.; Aziz, B. Structural Variations in Human ACE2 May Influence Its Binding with SARS-CoV-2 Spike Protein. *Journal of Medical Virology* **2020**, 92 (9), 1580–1586. <https://doi.org/10.1002/jmv.25832>.
- (5) Dong, E.; Du, H.; Gardner, L. An Interactive Web-Based Dashboard to Track COVID-19 in Real Time. *The Lancet Infectious Diseases* **2020**, 20 (5), 533–534. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30120-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30120-1).
- (6) Peña-López, B. O.; Rincón-Orozco, B. Generalidades de La Pandemia Por COVID-19 y Su Asociación Genética Con El Virus Del SARS. *Revista de la Universidad Industrial de Santander. Salud* **2020**, 52 (2), 83–86. <https://doi.org/10.18273/revsal.v52n2-2020001>.
- (7) Organización Mundial de la Salud.(OMS). *Manejo Clínico de La COVID-19 Orientaciones Provisionales*; 2020.
- (8) Maguiña Vargas, C.; Gastelo Acosta, R.; Tequen Bernilla, A. El Nuevo Coronavirus y La Pandemia Del Covid-19. *Revista Medica Herediana* **2020**, 31 (2), 125–131. <https://doi.org/10.20453/rmh.v31i2.3776>.
- (9) Buitrago-Sierra, R.; Guzmán, Á.; Santa-Marín, J. F. Caracterización Morfológica Del SARS-CoV-2 Mediante Microscopía Electrónica. *TecnoLógicas* **2021**, 24 (50), e1675. <https://doi.org/10.22430/22565337.1675>.
- (10) Adrhyan Araújo, da S. O.; Ana Maisa Passos, da S.; Jackson Alves, da S. Q.; Paulo Ricardo Freitas, de S.; Juan Miguel Villalobos, S.; Deusilene Souza, V. ACE2 and TMPRSS2 Polymorphisms and the Development of COVID-19: A Review of the Literature. *International Journal of Clinical Virology* **2022**, 6 (1), 017–023. <https://doi.org/10.29328/journal.ijcv.1001044>.
- (11) Forster, P.; Forster, L.; Renfrew, C.; Forster, M. Phylogenetic Network Analysis of SARS-CoV-2 Genomes. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2020**, 117 (17), 9241–9243. <https://doi.org/10.1073/pnas.2004999117>.

- (12) Zhu, Y.; Feng, F.; Hu, G.; Wang, Y.; Yu, Y.; Zhu, Y.; Xu, W.; Cai, X.; Sun, Z.; Han, W.; Ye, R.; Qu, D.; Ding, Q.; Huang, X.; Chen, H.; Xu, W.; Xie, Y.; Cai, Q.; Yuan, Z.; Zhang, R. A Genome-Wide CRISPR Screen Identifies Host Factors That Regulate SARS-CoV-2 Entry. *Nature Communications* **2021**, *12* (1), 961. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21213-4>.
- (13) Martínez-Anaya, C.; Ramos-Cervantes, P.; Vidaltamayo, R. Coronavirus, Diagnosis and Epidemiological Strategies against COVID-19 in Mexico. *Educacion Quimica* **2020**, *31* (2), 12–22. <https://doi.org/10.22201/fq.18708404e.2020.2.75378>.
- (14) Hui, D. S. Epidemic and Emerging Coronaviruses (Severe Acute Respiratory Syndrome and Middle East Respiratory Syndrome). *Clinics in Chest Medicine* **2020**, *38* (1), 71–86. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2016.11.007>.
- (15) Mamiko Onoda, M. J. M. C. Pruebas Diagnósticas de Laboratorio de COVID-19. *Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria*. 2020, pp 1–15.
- (16) Masters, P. S. The Molecular Biology of Coronaviruses. In *Advances in Virus Research*; 2020; Vol. 65, pp 193–292. [https://doi.org/10.1016/S0065-3527\(06\)66005-3](https://doi.org/10.1016/S0065-3527(06)66005-3).

ANEXOS

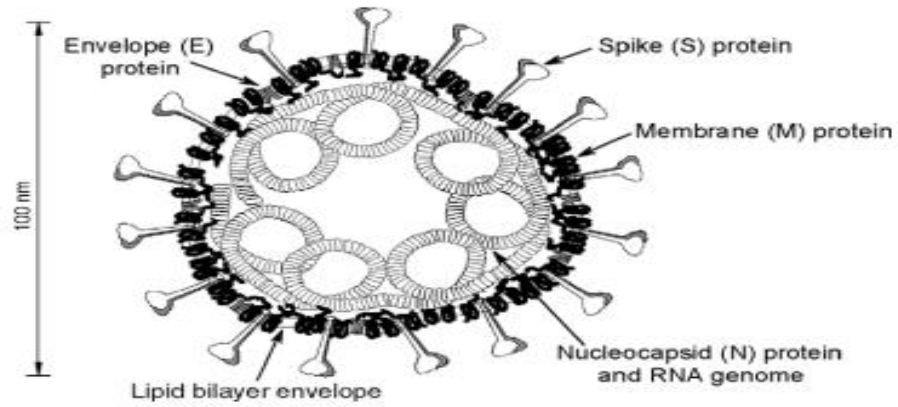


Fig.1. Esquema del virión del coronavirus, apariencia esférica con el conjunto mínimo de proteínas. ¹⁶

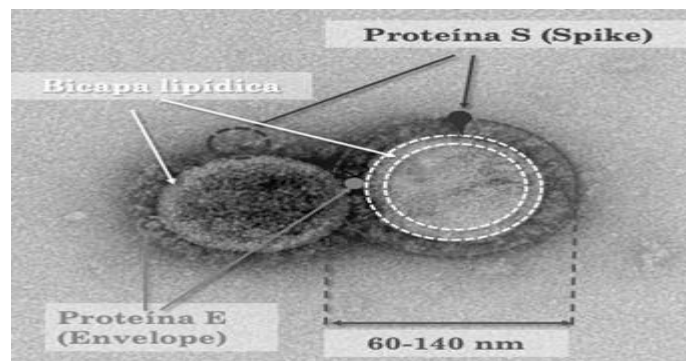


Fig.2. Observación en el microscopio electrónico forma y estructura del del virión de SARS-CoV-2. ⁹