

CIENCIAS BÁSICAS BIOMÉDICAS
ARTÍCULO DE REVISIÓN**COVID-19: aspectos relacionados a la susceptibilidad genética y defectos congénitos****COVID-19: Aspects of genetic susceptibility and congenital defects**Estela Morales Peralta ^{1,2} , Miguel Alfonso Álvarez Fornaris ² 

¹Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Facultad de Ciencias Médicas “10 de Octubre”. La Habana, Cuba.

²Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Facultad de Ciencias Médicas “Dr. Enrique Cabrera”. La Habana, Cuba.

Cómo citar este artículo

Morales Peralta E, Álvarez Fornaris MA. COVID-19: aspectos relacionados a la susceptibilidad genética y defectos congénitos. Rev haban cienc méd [Internet]. 2020 [citado]; 19(5):e3595. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3595>

Recibido: 03 de agosto del 2020.**Aprobado: 17 de septiembre del 2020.****RESUMEN**

Introducción: la *COVID-19* (acrónimo del inglés *coronavirus disease 2019*) es una enfermedad infecciosa de reciente descripción, causada por el SARS-CoV-2, sin tratamiento

efectivo. La identificación de variantes genéticas que intervienen en la respuesta a la COVID-19; así como la posibilidad de transmisión materno-fetal del SARS-CoV-2 no solo permitirán ampliar los



conocimientos sobre su fisiopatología; sino además estratificar los grupos de la población, y según su riesgo, implementar medidas preventivas y tratamientos personalizados, incluida la prioridad en el uso de vacunas.

Objetivo: describir aspectos relacionados con la susceptibilidad genética y defectos congénitos en la COVID-19.

Material y Métodos: se realizó una investigación tipo revisión bibliográfica; para identificar los documentos que se revisarían se consultó la base bibliográfica PubMed/Medline, incluyendo los trabajos del 2019 y 2010. Se incluyó publicaciones recomendadas por expertos, preferiblemente publicados en los últimos 10 años; luego de una valoración cualitativa, se realizó una síntesis.

Desarrollo: están descritas mutaciones de los genes: ACE2, ACE1, TMPRSS2, TLR7, así como haplotipos HLA asociadas a la susceptibilidad

genética a la COVID-19. Variantes de los genes: SLC6A20, LZTFL1, CCR9, FYCO1, CXCR6 y XCR1; así como de los que codifican para el receptor de la Vitamina D y las citoquinas proinflamatorias (como las IL-1, IL-6, IL-12, IFN- γ , y TNF- α), pudieran también estar relacionadas con un incremento de la susceptibilidad al SARS-CoV-2. Ante la posibilidad de transmisión vertical de la COVID-19 y su posible papel teratogénico, las embarazadas constituyen un grupo de riesgo.

Conclusión: variantes genéticas humanas son factores de susceptibilidad genética al virus SARS-CoV-2, que puede ser causa de defectos congénitos.

Palabras clave: COVID-19, predisposición genética, susceptibilidad genética, variantes genéticas humanas, relación materno-fetal y anomalías congénitas.

ABSTRACT

Introduction: COVID-19 (acronym for Coronavirus Disease 2019) is a recently described infectious disease caused by SARS-CoV-2, without effective treatment. Identification of genetic variants involved in the response to COVID-19 as well as the possibility of maternal-fetal transmission of SARS-CoV-2 will not only allow us to expand our knowledge of the pathophysiology of COVID-19, but also stratify population groups according to their risks in order to implement preventive measures and personalized treatments, including the priority in the use of vaccines.

Objective: To describe aspects related to

congenital defects and genetic susceptibility to the SARS-CoV-2 virus.

Material and Methods: A bibliographic review was carried out. Medline and PubMed bibliographic databases were searched. Studies published between 2019 and 2010 were included as well the ones recommended by experts, preferably published within the last 10 years. After qualitative evaluation, synthesis was made.

Development: Mutations in ACE2, ACE1, TMPRSS2, TLR7 genes, as well as HLA haplotypes associated with genetic susceptibility to COVID-19 are described. Variants in the genes SLC6A20, LZTFL1, CCR9, FYCO1, CXCR6, XCR1 and in those



codifying Vitamin D receptor and proinflammatory cytokines (IL-1, IL-6, IL-12, IFN- γ , and TNF- α) could be related to an increased susceptibility to SARS-CoV-2. Due to the risk of vertical transmission of COVID-19 and its possible teratogenic effect, pregnant women are included in the risk group.

Conclusion: Human genetic variants are factors

INTRODUCCIÓN

La *COVID-19* (acrónimo del inglés *coronavirus disease 2019*) es una enfermedad infecciosa de reciente descripción, causada por el coronavirus SARS-CoV-2.⁽¹⁾ Constituye un grave problema al que se enfrenta la humanidad, que tardará en desaparecer, desafortunadamente no existe tratamiento efectivo. La comunidad científica trabaja intensamente en la búsqueda de antivirales, y vacunas; así como en conocer el pronóstico para los curados, especialmente para los hijos de las mujeres que padecieron esta enfermedad durante su gestación. En este empeño es decisiva la comprensión de la fisiopatología de la enfermedad.⁽²⁾

Hasta la fecha, lo recomendable es la aplicación de medidas preventivas, para reducir la transmisión del virus, con prioridad a los más vulnerables de la población. Estas se mantendrán, incluso se potenciarán, aun cuando se disponga de tratamientos específicos contra esta enfermedad. Incluso se plantea que la vacunación se aplicará con prioridad a los grupos de riesgo, que deben ser identificados.⁽³⁾

Existe una variación considerable en el comportamiento clínico a la infección por el SARS-CoV-2. La gran mayoría de las personas

of genetic susceptibility to the SARS-CoV-2 virus which may cause congenital defects.

Keywords: COVID-19, genetic predisposition, genetic susceptibility, human genetic variants, maternal-fetal relations and congenital abnormalities.

tienen cuadros clínicos leves, o incluso son asintomáticos; mientras otras desarrollan manifestaciones graves, que en algunos casos llegan a ser letales. Se ha identificado que la edad avanzada y la presencia de comorbilidades aumentan el riesgo a la respuesta negativa a la infección (entre otras: hipertensión arterial, diabetes, obesidad y trastornos cardiovasculares).⁽⁴⁾ Sin embargo, jóvenes y sanos han evolucionado desfavorablemente.⁽⁵⁾

Variaciones genéticas del humano pueden ser responsables de que algunos individuos muestren mayor vulnerabilidad a la respuesta ante microorganismos patógenos, debido a que influyen en la propensión al contacto y desarrollo de la infección activa, así como en la severidad de la respuesta inmune.⁽⁶⁾ Tal es el caso de la ventaja del heterocigótico para la variante S de la hemoglobina, frente a la malaria; y de la mutación delta 32 del gen CCR5 que, en estado homocigótico, confiere resistencia a cepas del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) debido a que previene la expresión funcional del receptor de CCR5, que habitualmente usa el VIH para entrar en los linfocitos T CD4p.^(7,8)

Se han descrito evidencias de que la



susceptibilidad a la COVID-19, a sus cuadros clínicos graves, también tiene un componente hereditario. Su forma más severa ha aparecido con más frecuencia en hermanos, residentes en sitios separados, que en sus cónyuges, que compartían el mismo ambiente.⁽⁹⁾ Además la concordancia del cuadro clínico entre los gemelos monocigóticos es, superior a la de los dicigóticos; estimándose que la variación de los factores hereditarios, en relación con los ambientales -o heredabilidad- es cercana al 50 %.⁽⁶⁾

Es bien conocido que entre los agentes con alto riesgo teratogénico se incluyen los virus.⁽¹⁰⁾ Dada la poca experiencia acumulada, constituye una gran preocupación el curso de la COVID-19 en las

gestantes, y especialmente sus consecuencias en el producto por nacer.

La identificación de variantes genéticas que intervienen en la respuesta a la COVID-19; así como la posibilidad de transmisión materno-fetal del SARS-CoV-2 no solo permitirá ampliar los conocimientos sobre la fisiopatología de la COVID-19; sino además estratificar los grupos de la población, según su riesgo, a fin de poder implementar medidas preventivas y tratamientos personalizados, incluida la prioridad en el uso de vacunas ⁽¹¹⁾

El **objetivo** de este trabajo es describir aspectos relacionados con la susceptibilidad genética y defectos congénitos en la COVID-19.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una investigación tipo revisión documental, del paradigma cualitativo, y nivel investigativo exploratorio. Para identificar los documentos que se revisarían fue consultada la base bibliográfica PubMed/Medline. Fue diseñada una estrategia de búsqueda, a la que se le añadió filtros para restringir sus resultados, de acuerdo con las herramientas que brinda este motor de búsqueda.

La estrategia de búsqueda se basó fundamentalmente en el uso de palabras clave listadas en el MeSH (del inglés *Medical Subject Headings*), incluidas en su versión en español en los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS): **COVID-19, genetics predisposition, human genetic variations, maternal-fetal relations y congenital abnormalities**. Estas se combinaron con los operadores booleanos “AND” y “OR”, y quedó conformada del siguiente modo:

COVID-19 AND [**genetics predisposition OR human genetic variations OR maternal-fetal relations OR congenital abnormalities**]. Los filtros, o límites activados incluidos, fueron: idiomas inglés o español y fecha de publicación de los últimos dos años.

De este modo fueron recuperados 117 artículos, de los que se tomó 99, al resto no se pudo acceder a texto completo. Estos fueron analizados y se excluyeron los que la información que proveían estaba duplicada, no se trataba exactamente del tema, o se consideró que no brindaban datos relevantes. De estos fueron considerados 30 artículos. Se añadieron 10 documentos recomendados por expertos consultados, para los cuales se amplió la fecha de su publicación, priorizando los últimos diez años. A partir de ello se realizó un análisis cualitativo, según los propósitos trazados en esta



investigación, tomando en cuenta: la fisiopatología de la COVID-19, los genes implicados, los efectos teratogénicos del virus

DESARROLLO

Influencia de factores genéticos en la respuesta al SARS-CoV-2

La enzima convertidora de angiotensina II y la serina proteasa de transmembrana 2, (ACE2 y TMPRSS2, por las siglas en inglés: *angiotensin converting enzyme 2* y *transmembrane protease serine 2*, respectivamente) están relacionadas a la entrada del SARS-CoV-2 a la célula. Este coronavirus invade las células humanas a través de la unión de su proteína S, con el ACE2, participando la TMPRSS2 de correceptor, que potencia su entrada. Por tanto, variantes de los genes que codifican para estas proteínas, provocan predisposición genética a la COVID-19.^(12,13)

Existe una mayor prevalencia, morbilidad y mortalidad de la COVID-19 en hombres, esto se ha explicado por los niveles circulantes de ACE2 en ellos, debido a la alta expresión del gen que codifica para la síntesis de esta proteína, localizado en el locus Xp22.2. Este gen pertenece al subgrupo de los ligados al cromosoma X, con alta expresión en los hombres.⁽¹⁴⁾

Se ha descrito un número mayor a las 1700 variantes del gen ACE2 en distintas poblaciones, de estas se ha demostrado que más de 62 localizadas en su región codificante, al menos 32 de ellas modifican su secuencia de amino ácidos; pero no todas afectan la unión de este receptor a la proteína S del coronavirus. Se ha identificado un grupo de estas variantes de impacto potencial

SARS-CoV-2, así como su posible transmisión materno-fetal.

en la estabilidad de la proteína, con diferentes frecuencias, de acuerdo con las poblaciones estudiadas, que pudieran contribuir a una susceptibilidad diferencial a la COVID-19. Entre estas, las tres más comunes en Italia son: las mutaciones p.(Asn720Asp), p.(Lys26Arg) y p.(Gly211Arg) que producen pérdida del sentido de la síntesis proteica y, por tanto, afectan la estructura de la ACE2, y su estabilidad. La mutación sin sentido: Gln300X, identificada en China, genera una variante truncada en el dominio extracelular de esta proteína, que contiene el sitio de unión para el SARS-CoV-2.^(11,15,16)

Indudablemente se requiere contrastar estos resultados en otras poblaciones, y especialmente realizar estudios donde se asocien estas variantes genéticas con la severidad clínica, a fin de analizar su relación con la predisposición a la COVID-19.⁽¹¹⁾

Han sido identificadas mutaciones en el gen que codifica para la síntesis de la TMPRSS2, asociados a altos niveles de la proteína. Un ejemplo de ellas es la p.Val160Met, localizada en la región exónica del gen. Se han observado además dos haplotipos que regulan positivamente la expresión del gen TMPRSS2, con frecuencias diferentes entre los asiáticos del este e italianos, asociados a la susceptibilidad a la COVID-19. El primero de ellos está compuesto al menos de nueve SNPs (del inglés *Single Nucleotide Polymorphism*):



rs463727, rs34624090, rs55964536, rs734056, rs4290734, rs34783969, rs11702475, rs35899679, y rs35041537; mientras el segundo está formado por tres SNPs (rs2070788, rs9974589, rs7364083).⁽¹⁷⁾

La mayor susceptibilidad al contagio, o severidad de la presentación clínica de la COVID-19, también pudieran estar relacionadas con variantes de otras proteínas cuya función esté relacionada con la de la ACE2, como la enzima convertidora de la angiotensina de tipo 1 (ACE1). Se han descrito polimorfismos del gen que codifica para ACE1, entre ellos el D, que se asocia con una expresión reducida del gen ACE2 y pudiera, por tanto, modificar el proceso de entrada del virus SARS-CoV2.⁽¹⁸⁾

A través del estudio de asociación del genoma completo, o GWAS (del inglés *Genome-wide association study*) se halló que los genes localizados en el locus 3p21.31 están relacionados con la susceptibilidad para la COVID-19; estos son: SLC6A20, LZTFL1, CCR9, FYCO1, CXCR6 y XCR1.⁽⁴⁾

El gen SLC6A20, codifica para la síntesis del transportador activo 6 (o SLC6 por sus siglas en inglés de *solute carrier 6*) que también interactúa con la enzima convertidora de angiotensina ACE2, sus cambios pueden provocar modificaciones en el proceso de entrada del virus.⁽¹⁹⁾ Se necesitarán más estudios para delinear en la fisiopatología del resto; aunque se sabe que los genes CCR9 y CXCR6 (por sus siglas del inglés: *CC-motif chemokine Receptor 9* y *chemokine receptor 6*, respectivamente) codifican para la síntesis de receptores de quimiocinas, un tipo de citoquinas que regula la

función de linfocitos T CD8 del pulmón. Por tanto, son imprescindibles en la respuesta inmune a los patógenos de las vías respiratorias.^(4,9)

También se identificó, a través del GWAS, una señal de asociación al locus 9q34.2, donde yace el gen que codifica para la síntesis de las transferasas, que determinan la pertenencia al sistema de grupos sanguíneos ABO. Se señala que los individuos con el grupo sanguíneo A presentan un mayor riesgo, y que los del grupo O tienen un efecto protector a la COVID-19.^(4,20) Esto podría estar relacionado al hecho de que el anticuerpo anti-A neutraliza la unión de la proteína S del virus al receptor de la ACE2, un paso necesario para que la infección de la célula se consume.⁽²⁰⁾

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



viral alta, lo que aumenta los efectos virales citopáticos directos y la consiguiente respuesta hiperinflamatoria, que pone a estos individuos en riesgo de COVID-19 grave; aunque se requieren de otras investigaciones para probar esta hipótesis.^(21,22)

El sistema polimórfico que se ha estudiado más exhaustivamente en el humano es el HLA (del inglés: *human leukocyte antigen*). Diferencias en los haplotipos HLA contribuyen al amplio espectro de respuesta inmune, mediada por células, observada en varias enfermedades, incluyendo la inmunodeficiencia humana (VIH) y la hepatitis B (VHB). Se ha encontrado relación entre genes HLA y la gravedad de la COVID-19. Las personas portadoras de la variante HLA-B*46:01 son más vulnerables al SARS-CoV-2; mientras, la HLA-B*15:03 confiere cierto grado de protección.⁽³⁾

Pudieran existir otras variantes genéticas relacionadas a la susceptibilidad al COVID-19, que también produzcan modificación en la respuesta inmune. Bajos niveles de vitamina D se han asociado a un mayor riesgo de morir a causa de la COVID-19.⁽²³⁾ El polimorfismo *t* del receptor de la Vitamina D se ha descrito como un factor de resistencia a otras enfermedades virales.⁽²⁴⁾ Es probable que pueda estar relacionada a la susceptibilidad a la COVID-19.

La hiperproducción de citoquinas proinflamatorias, como las IL-1, IL-6, IL-12, IFN- γ , y TNF- α , conocida como tormenta de citoquinas es un signo de mal pronóstico de la COVID-19. Variantes de los genes que codifican para la síntesis de estas citoquinas pudieran también estar relacionadas a un incremento de la

susceptibilidad al SARS-CoV-2.⁽²⁵⁾

COVID-19 y embarazo

La pandemia por el nuevo coronavirus está en curso y existe una gran preocupación relativa a las embarazadas, no sólo por las consecuencias adversas para la madre, sino para su hijo. Durante el embarazo existe una disminución de la capacidad respiratoria, por la elevación del diafragma y se altera la inmunidad celular, con un incremento de la susceptibilidad a las infecciones virales. Por tanto, las embarazadas son un grupo de riesgo tanto, por su propia salud; como por el posible efecto teratogénico de la enfermedad.⁽²⁶⁾ El virus SARS-CoV-2 se transmite principalmente de forma directa de persona a persona (a través de pequeñas gotas de saliva generadas cuando los infestados tosen, estornudan o hablan);⁽¹²⁾ o indirectamente, luego de tocar previamente superficies contaminadas y llevarse las manos a la boca, nariz y u ojos. Se han descrito otras vías de transmisión, tales como lágrimas y secreciones oculares, así como la fecal-oral.⁽²⁷⁾

Existe un gran debate sobre la posible transmisión vertical, o materno-fetal de la COVID-19.^(28,29,30) Un grupo de investigadores que la defienden, señalan evidencias tales como la presencia en gestantes afectadas con la COVID-19 de: pérdidas de embarazo (2 %), crecimiento intrauterino retardado (10 %), y parto pretérmino (39 %), interpretadas como pruebas de la transmisión materno-fetal.⁽³¹⁾ Se han descrito neonatos, frutos de madres que presentaron COVID-19 en su embarazo, con manifestaciones neurológicas, similares a las descritas en los adultos, llegándose en ocasiones a confirmar en ellos la enfermedad a través de estudios



inmunológicos, virológicos y patológicos.^(26,32,33) En una revisión sistemática, donde se incluye la descripción de 222 recién nacidos de madres con diagnósticos sospechosos o positivos de SARS-CoV-2 se halló que la mayoría eran asintomáticos; 13 tenían resultados positivos para SARS-CoV-2, dos con características clínicas moderadas o graves.⁽³⁴⁾

Se necesitan más evidencias para demostrar si realmente pueda ocurrir una transmisión intraútero, pues no se descarta la posibilidad de contaminación de las muestras tomadas, o que los estudios realizados para confirmar el diagnóstico tengan la validación suficiente, e incluso se plantea la posibilidad de transmisión intra y posparto.⁽³⁵⁾

La inmunoglobulina G, detectada elevada en varios de estos recién nacidos, y presentada como evidencia diagnóstica, atraviesa la placenta de la madre al feto al comienzo del segundo trimestre y alcanza sus niveles más altos al nacimiento. Sin embargo, la inmunoglobulina M usualmente no se transfiere de la madre al feto, debido a que se trata de una macromolécula mayor, no se descarta la posibilidad de que las placentas de las madres, en que se halló el estudio positivo, estuvieran dañadas; aunque alternativamente la IgM; pusiera ser producida por el propio niño, si el virus cruza la barrera placentaria.⁽³⁶⁾

Se ha descrito incluso el nacimiento de niños con anticuerpos IgM contra el SARS-CoV-2 y citoquinas elevados, cuyas madres sufrieron COVID-19, confirmada por PCR, a pesar de no haber tenido contacto físico.⁽³⁷⁾

Es interesante el hecho de que la ACE2, receptor

del virus SARS-CoV-2 en el humano, se expresa en las células de interfase materno-fetal, incluidas las del estroma y perivasculares de la decidua y del citotrofoblasto y sincitiotrofoblasto en la placenta, lo que puede tener un importante papel en la transmisión materno-fetal.^(36,37,38)

A fin de precisar si existe transmisión vertical del virus SARS-CoV-2, y si este virus está relacionado con la disfunción placentaria y el aborto, se precisan investigaciones adicionales. Las actuales, mayormente, están basadas en los productos de las mujeres afectadas sobre todo en períodos tardíos del embarazo. Se necesita observar los resultados de los embarazos que cursaron en mujeres afectadas en el primer trimestre, en que el virus debe ser más perjudicial.

La hipertermia en el primer trimestre, e incluso en la primera mitad del embarazo, puede ser teratogénica, al producir alteraciones del crecimiento, el desarrollo y producir disfunción cerebral. Entre los defectos congénitos relacionados a la hipertermia materna se incluyen: los defectos del cierre del tubo neural, microcefalia, microftalmía, hendiduras faciales, defectos cardíacos conotrunculares. Se ha relacionado además a discapacidad cognitiva, para identificarla se necesitan al menos que hayan transcurrido los primeros tres años de vida, y también ha estado relacionada a las pérdidas de embarazo.^(39,40) Por tanto, si una de las manifestaciones clínicas de la COVID-19 es la presencia de fiebre; aun cuando no exista transmisión vertical de la enfermedad, que evidentemente es muy probable, el virus SARS-CoV-2 es potencialmente teratogénico. Por ello, y



por el propio riesgo de la salud de la madre, las embarazadas constituyen un grupo de alto riesgo a considerar en esta enfermedad.⁽¹¹⁾

La *limitación* principal de esta investigación es que se basa en una enfermedad de reciente

descripción, por lo que al momento en que se realiza, la experiencia acumulada en el tema aún es escasa. No se tuvo acceso a la totalidad del reporte, a texto completo, de todas las investigaciones realizadas en el tema.

CONCLUSIÓN

Variantes genéticas humanas son factores de susceptibilidad genética al virus SARS-CoV-2, que puede ser causa de defectos congénitos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fundéu BBVA. Coronavirus, recomendaciones lingüísticas [Internet]. Madrid: Fundéu BBVA; 2020 [Citado 27/06/2020]. Disponible en: <http://www.fundeu.es/>
2. Velázquez Pérez L. La COVID-19: reto para la ciencia mundial. An Acad Cienc Cuba [Internet]. 2020 [Citado 26/06/2020];10(2):[Aprox. 1 p.]. Disponible en: <http://www.revistaccuba.cu/index.php/revacc/article/view/763>
3. Nguyen A, David JK, Maden SK, Wood MA, Weeder BR, Nellore A, et al. Human Leukocyte Antigen Susceptibility Map for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. J Virol [Internet]. 2020 Jan [Citado 26/06/2020];94(13):e00510-20. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32303592/>
4. Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L. Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure. N Engl J Med [Internet]. 2020 Jun [Citado 26/06/2020];382:[Aprox. 2 p.]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoA2020283>
5. Godri Pollitt KJ, Peccia J, Ko AI, Kaminski N, Dela Cruz CS, Nebert DW, et al. COVID-19 vulnerability: the potential impact of genetic susceptibility and airborne transmission. Hum Genomics. 2020 May 12;14(1):17.
6. Williams FM, Freydin M, Mangino M, Couvreur S, Visconti A, Bowyer RC, et al. Self-reported symptoms of covid-19 including symptoms most predictive of SARS-CoV-2 infection, are heritable. MedRxiv [Internet]. New York: Cold Spring Harbor; 2020 [Citado 27/09/2020]. Disponible en: <http://medrxiv.org/content/early/2020/04/27/2020.04.22.20072124.abstract>
7. Billo MA, Johnson ES, Doumbia SO, Poudiougou B, Sagara I, Diawara SI, et al. Sickle cell trait protects against Plasmodium falciparum infection. Am J Epidemiol. 2012 Oct 1;176 Suppl 7:S175-85.
8. Novembre J, Galvani AP, Slatkin M. The geographic spread of the CCR5 Delta32 HIV-resistance allele. PLoS Biol. 2005;3(11):e339.
9. Yousefzadegan S, Rezaei N. Case Report: Death due to COVID-19 in Three Brothers. Am J Trop Med Hyg. 2020 Jun;102(6):1203-4.



10. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Thompson & Thompson Genetics in Medicine. 8 ed. Philadelphia: Elsevier; 2015.
11. Almaguer Mederos, Cuello Almanares D, Almaguer Gotay D. Rol de los genes ACE2 y TMPRSS2 en la susceptibilidad o gravedad de la COVID-19. An Acad Cienc Cuba [Internet]. 2020 [Citado 25/06/2020];10(2):[Aprox. 2 p.]. Disponible en: <http://www.revistaccuba.sld.cu/index.php/revacc/article/view/799>
12. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. JAMA. 2020 Jul; 324(8):782-93.
13. Sellén Crombet J, Sellén Sanchén E, Sellén Fundora L, Pena Pérez EE. Relación entre sistema renina angiotensina e infección por COVID-19. Rev Habanera Cienc Médicas [Internet]. 2020 [Citado 25/06/2020];19(2):e_3302. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3302>
14. Johns Hopkins University. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®. ANGIOTENSIN I-CONVERTING ENZYME 2; ACE2 MIM Number: *300335 [Internet]. Baltimore: Johns Hopkins University Johns Hopkins University; 2020 [Citado 23/07/2020]. Disponible en: <https://www.omim.org/entry/300335>
15. Cao Y, Li L, Feng Z. Comparative genetic analysis of the novel coronavirus (2019-nCoV/SARS-CoV-2) receptor ACE2 in different populations. Cell Discov. 2020 Feb; 6:11.
16. Benetti E, Tita R, Spiga O. ACE2 gene variants may underlie interindividual variability and susceptibility to COVID-19 in the Italian population. Eur J Hum Genet [Internet]. 2020 [Citado 27/09/2020];28:1-13. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7366459/>
17. Asselta R, Paraboschi EM, Mantovani A, Duga S. ACE2 and TMPRSS2 variants and expression as candidates to sex and country differences in COVID-19 severity in Italy. Aging. 2020 Jun;12(11):10087-98.
18. Delanghe JR, Speeckaert MM, De Buyzere ML. The host's angiotensin-converting enzyme polymorphism may explain epidemiological findings in COVID-19 infections. Clin Chim Acta Int J Clin Chem. 2020 Jun;505:192-3.
19. Magrone T, Magrone M, Jirillo E. Focus on Receptors for Coronaviruses with Special Reference to Angiotensin- Converting Enzyme 2 as a Potential Drug Target - A Perspective. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2020 Apr;20(6):807-11.
20. Guillon P, Clement M, Sebillé V, Rivain JG, Chou CF, Ruvoen Clouet N, et al. Inhibition of the interaction between the SARS-CoV spike protein and its cellular receptor by anti-histo-blood group antibodies. Glycobiology. 2008 Dec;18(12):1085-93.
21. van der Made CI, Simons A, Schuurs Hoeijmakers J, van den Heuvel G, Mantere T, Kersten S, et al. Presence of Genetic Variants Among Young Men With Severe COVID-19. JAMA. 2020 Jul;324(7):663-73.
22. Johns Hopkins University. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®. TOLL-



LIKE RECEPTOR 7; TLR7 MIM Number: *300365 [Internet]. Baltimore: Johns Hopkins University [Citado 30/07/2020]. Disponible en:

<https://www.omim.org/entry/300365>

23. Ilie PC, Stefanescu S, Smith L. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. *Aging Clin Exp Res.* 2020 Jul;32(7):1195-8.

24. Bellamy R, Hill AV. Genetic susceptibility to mycobacteria and other infectious pathogens in humans. *Curr Opin Immunol.* 1998 Aug;10(4):483-7.

25. Costela Ruiz VJ, Illescas Montes R, Puerta Puerta JM, Ruiz C, Melguizo Rodriguez L. SARS-CoV-2 infection: The role of cytokines in COVID-19 disease. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020 Jun;54:62-75.

26. Alzamora MC, Paredes T, Caceres D, Webb CM, Valdez LM, La Rosa M. Severe COVID-19 during Pregnancy and Possible Vertical Transmission. *Am J Perinatol.* 2020 Jun;37(8):861-5.

27. Martínez Torres E. Los desafíos del nuevo coronavirus. *Rev Cuba Pediatría* [Internet]. 2020 [Citado 30/07/2020];92:[Aprox. 2 p.]. Disponible en:

<http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/1130/541>

28. Acosta Torres JR, Acosta Batista B, Pérez Cutiño M, Rodríguez Prieto M. Infección por el virus SARS-CoV-2 y sus consecuencias en embarazadas y recién nacidos. *Rev Cuba Pediatría* [Internet]. 2020 [Citado 30/07/2020];92:[Aprox. 2 p.]. Disponible en: <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/1189/623>

29. Morilla Guzmán AA, Domínguez Dieppa F, Roig Álvarez T, Chaviano Diego Y, López González E de la C, Molina Hernández OR. Recomendaciones para la atención de recién nacidos en Cuba, con sospecha o diagnóstico confirmado de infección por SARS- Cov- 2. *Rev Cuba Pediatría* [Internet] 2020 [Citado 30/07/2020];92:[Aprox. 2p.]. Disponible en:

<http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/1164/555>

30. Zaigham M, Andersson O. Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: A systematic review of 108 pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020 Jul;99(7):823-9.

31. Dashraath P, Wong LJ, Lim MXK, Lim LM, Li S, Biswas A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2020 Jun;222(6):521-31.

32. Zeng L, Xia S, Yuan W. Neonatal Early-Onset Infection With SARS-CoV-2 in 33 Neonates Born to Mothers With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Pediatr.* 2020 Jul;174(7):722-5.

33. Vivanti AJ, Vauloup Fellous C, Prevot S, Zupan V, Suffee C, Do Cao J, et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun.* 2020 Jul;11(1):3572.

34. Duran P, Berman S, Niermeyer S, Jaenisch T, Forster T, Gomez Ponce de Leon R, et al. COVID-19 and newborn health: systematic review. *Pan Am J Public Health.* 2020;44:e54.

35. Kirtsman M, Diambomba Y, Poutanen SM, Malinowski AK, Vlachodimitropoulou E, Parks WT, et al. Probable congenital SARS-CoV-2 infection in a neonate born to a woman with active. *Can Med Assoc J* [Internet]. 2020 Jun



[Citado 30/07/2020];192(24):E647-50.
Disponible en:

<https://www.cmaj.ca/content/192/24/E647>

36. Zeng H, Xu C, Fan J, Tang Y, Deng Q, Zhang W, et al. Antibodies in Infants Born to Mothers With COVID-19 Pneumonia. JAMA [Internet]. 2020 Mar [Citado 30/07/2020];323(18):1848-9. Disponible en:

<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763854>

37. Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wang J, Liu C, et al. Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn. JAMA [Internet]. 2020 Mar [Citado 30/07/2020];323(18):1846-8. Disponible en:

<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763853>

38. Li M, Chen L, Zhang J, Xiong C, Li X. The SARS-CoV-2 receptor ACE2 expression of maternal-fetal interface and fetal organs by single-cell transcriptome study. PloS One [Internet]. 2020 [Citado 30/07/2020];15(4):e0230295. Disponible en:

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230295>

39. Sass L, Urhoj SK, Kjaergaard J, Dreier JW, Strandberg-Larsen K, Nybo Andersen AM. Fever in pregnancy and the risk of congenital malformations: a cohort study. BMC Pregnancy Childbirth. 2017 Dec ;17(1):413.

40. Luteijn JM, Brown MJ, Dolk H. Influenza and congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Oxf Engl. 2014 Apr;29(4):809-23.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Contribución de autoría

EMP: ideó la investigación; describió la estrategia de búsqueda, análisis de los artículos recuperados, contactó adicionalmente a expertos en el tema a fin de obtener recomendaciones adicionales. Escribió el manuscrito.

MAAF: evaluó el planteamiento del problema y la estrategia de búsqueda, contribuyó al análisis de los artículos recuperados, escritura del manuscrito.

Ambos autores participamos en la discusión de los resultados y hemos leído, revisado y aprobado el texto final del artículo.

