



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES  
RESPIRATORIAS ISMAEL COSÍO VILLEGAS**

**RELACIÓN DE LA FUNCIONALIDAD DE LOS  
RECEPTORES TLRs, NODs, IL-12R, IFN $\gamma$  EN EL  
DESARROLLO DE INFECCIONES NOSOCOMIALES EN  
PACIENTES CON COVID-19 GRAVE.**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL:  
TÍTULO DE ESPECIALISTA**

**EN:  
NEUMOLOGÍA**

**PRESENTA:  
MÓNICA ARACELY LÓPEZ HARO**

**TUTOR DE TESIS:  
DRA. LAURA CARRETO BINAGHI**



**CIUDAD DE MÉXICO, 19 DE OCTUBRE 2021**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **Jurado**

**Presidente : Dr. Juan Carlos Vazquez García**

**Secretaria: Dra. Margarita Fernández**

**Vocal: Dra. Laura Carreto Binaghi**

**Sinodales: Dr. Uriel Rumbo Nava Suarez**

**Dra. Esmeralda Juárez Carvajal**

## **Agradecimientos.**

A mis padres, hermano, mi compañero de vida por siempre acompañarme y creer en mi cuando más lo necesitaba.

A mis maestros por su increíble paciencia y disposición a la enseñanza a pesar de la adversidad de la pandemia.

## **Resumen**

La inmunidad innata juega un papel importante para el desarrollo de enfermedades, incluyendo enfermedades emergentes como el COVID-19.

En este estudio se realizó una evaluación de la inmunidad innata por medio de medición de citocinas tras la estimulación sintética de receptores a partir de muestra de sangre total en pacientes infectados por COVID-19 grave, y se observó si se relaciona la funcionalidad de la inmunidad innata con el desarrollo posterior de infecciones nosocomiales.

Se tomaron muestras de 40 pacientes se analizaron receptores TLR, NODs, e IL-12 por medio de medición de citocinas por método de ELISA.

Dentro de los pacientes analizados no se encontró relación de una pobre funcionalidad de la inmunidad innata con el desarrollo de infecciones nosocomiales. Se requiere de profundizar estudios para determinar factores que favorezcan al desarrollo de comorbilidades intrahospitalarias como lo son las infecciones nosocomiales.

## **Abreviaturas**

**TLR: Toll like Receptor – Receptor tipo Toll**

**NODs: Nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors**

**INF-g: Interferon gamma**

**DAMPs: damage – associated molecular patterns**

## ÍNDICE

Resumen	4
Abreviaturas	5
ÍNDICE	6
Introducción	7
Etiología	7
Inmunidad Innata	8
Interacción de SARS-CoV-2 y la Inmunidad Innata	9
Metodología	11
Planteamiento del Problema	11
Justificación	11
Pregunta de Investigación	12
Hipótesis	12
Objetivos Generales	12
Objetivos Específicos	12
Diseño de Estudio	13
Lugar de Estudio	13
Descripción de la población de estudio	13
Procedimiento del estudio	13
Criterios de Inclusión	16
Criterios de Exclusión	16
VARIABLES	16
Resultados	34
Discusión	41
Conclusiones	45
Referencias:	47

## **Introducción**

Al final del 2019, un nuevo coronavirus fue identificado como causa de un brote de casos de neumonía en Wuhan, una ciudad en la provincia de Hubei, China. Esta enfermedad se esparció rápidamente, ocasionando una epidemia en China, y posteriormente una pandemia global. En febrero del 2020, la Organización Mundial de la Salud llamó a esta nueva enfermedad COVID-19. (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020) El nuevo coronavirus, llamado SARS-CoV-2 por su relación genómica con la especie SARS-CoV (del inglés, *Severe Acute Respiratory Syndrome-related coronavirus*) (Gorbalenya, 2020), se transmite de persona a persona por medio de secreciones respiratorias provenientes de estornudos, tos, o durante el habla, las cuáles son inhaladas o entran en contacto directo con las mucosas. (Meyerowitz, 2021) El espectro clínico varía desde los cuadros asintomáticos, una infección respiratoria superior leve, hasta una infección respiratoria grave con requerimiento de apoyo ventilatorio y oxígeno suplementario. (Huang, 2020)

## **Etiología**

Los coronavirus pertenecen a la familia *Coronaviridae*, del orden *Nidovirales*. Se pueden clasificar en cuatro grupos: alphacoronavirus, betacoronavirus, gammacoronavirus y deltacoronavirus. De estos, los alphacoronavirus y los betacoronavirus infectan a los mamíferos, los gammacoronavirus



infectan a especies de aves, y los deltacoronavirus infectan tanto mamíferos como aves. Los coronavirus son virus de ARN, envueltos:, su genoma se encuentra envuelto en una cápside helicoidal formada por proteínas de la nucleocápside (N) y rodeado por una envoltura. La envoltura viral se compone de al menos tres proteínas estructurales: la proteína de membrana (M), la proteína de envoltura (E), y la proteína *spike* (S). La proteína M y E se involucran en el ensamblaje del virus, mientras la proteína S se encarga de mediar la entrada del virus a las células hospederas. (Li, 2016)

La proteína S es crucial para determinar la interacción patógeno-huésped por medio de la unión al receptor y fusión de la membrana liberando el ARN viral al citoplasma para su replicación. La proteína S se une principalmente al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2, del inglés *Angiotensin Converting Enzyme 2*). Este receptor se expresa en la superficie celular de diferentes órganos tales como el corazón, el endotelio, el hígado, el riñón, los testículos, el intestino, y el pulmón. Los neumocitos tipo II se incluyen en el 83% de células que presentan ACE2.

## **Inmunidad Innata**

La inmunidad innata funciona como defensa de primera línea contra infecciones microbianas. En las infecciones virales, la inmunidad innata es crucial para identificar y neutralizar células infectadas, además de estimularla respuesta inmune adaptativa. Los mamíferos han desarrollado múltiples receptores que reconocen patrones, incluidos los receptores tipo Toll (TLR, por sus siglas en inglés) y los receptores tipo dominio de oligomerización de unión a nucleótidos (NLRs, por sus siglas en inglés). En respuesta a patrones asociados a moléculas patógenas (PAMPs) y patrones moleculares asociadas a daño (DAMPs), algunos receptores que reconocen patrones, particularmente los miembros de los NLRs, tienen la habilidad de formar complejos multiproteicos llamados inflamosomas. Una vez formados, los inflamosomas inducen la formación de poros de membrana y liberación de citocinas,

produciendo un tipo de muerte celular llamada piroptosis. (Singh, 2020)

## **Interacción de SARS-CoV-2 y la Inmunidad Innata**

La proteína S de la envoltura viral se une con el receptor celular ACE2. La unión de la proteína S a este receptor promueve la fusión con la membrana celular del huésped. Después de la fusión, el genoma de ARN viral es liberado del endosoma al citoplasma. El ARN se traduce en dos poliproteínas, ppla y pplab, que codifica 16 proteínas no estructurales que componen el complejo transcripción viral. Este complejo genera una plantilla de hebra negativa antisentido; se predice que los moldes subgenómicos de hebra negativa permiten que los ARNm subgenómicos sean producidos. Posteriormente se traduce ARNm subgenómico y forma proteínas virales estructurales, incluyendo las proteínas N, E, M y S, donde son ensamblados en el retículo endoplásmico y en el compartimiento intermedio de Golgi. Las vesículas que contienen viriones recién sintetizados se fusionan con la membrana plasmática para liberar el virus. (Lee, 2020)

La infección por SARS-CoV-2 y la destrucción de células epiteliales inicia una respuesta inmune local, con reclutamiento de macrófagos y monocitos que responden a la infección mediante la liberación de citocinas y promueven una respuesta inmune adaptativa de células T y B. En la mayoría de los casos, esta respuesta es capaz de resolver la infección. Sin embargo, en algunos casos, una respuesta inmune disfuncional ocurre, causando una enfermedad pulmonar grave o hasta una patología sistémica. El virus SARS-CoV-2 induce muerte de las células infectadas y lesión de los tejidos como parte de su ciclo de replicación, por medio de piroptosis. La piroptosis es una forma de muerte celular programada y es altamente pro-inflamatoria. La interleucina (IL) 1-beta es una citocina importante que es liberada durante la piroptosis. Por medio de receptores de reconocimiento de patrones (PRR), las células epiteliales alveolares y los macrófagos alveolares detectan los patrones moleculares asociados a patógeno (PAMPs), tales como el ARN viral, y patrones moleculares asociado a

daño (DAMPs), incluyendo ATP, ADN, y oligómeros. Una inflamación local inicia, produciendo un aumento de la secreción de citocinas pro-inflamatorias y quimiocinas (IL-6, IFN-gamma, MCP-1 e IP-10) al torrente sanguíneo de los pacientes afectados. La secreción de estas citocinas y quimiocinas atrae células inmunes, tales como monocitos y linfocitos T, exceptuando los neutrófilos. Cuando ocurre una respuesta inmune disfuncional, esto puede disparar una tormenta de citocinas, la cual condiciona una inflamación generalizada. (Tay, 2020)

Se ha observado que pacientes con COVID-19 grave con requerimiento de estancia en terapia intensiva mostraban niveles séricos más elevados de IL-2, IL-7, IL-10, factor estimulante de colonias de granulocitos, factor de necrosis tumoral y proteína inflamatoria de macrofago 1-alfa. Los niveles de IL-6 en estos pacientes continúan elevándose con el paso del tiempo, observándose más frecuentemente en pacientes no sobrevivientes de la enfermedad comparados contra los sobrevivientes. (Fei Zhou, 2020) Pacientes con enfermedad grave muestran un mayor porcentaje de monocitos inflamatorios CD14+ y CD16+ en sangre periférica, comparados con pacientes con enfermedad leve; estas células secretan citocinas inflamatorias que contribuyen en la tormenta de citocinas. La infiltración desregulada de células inflamatorias pueden mediar daño pulmonar a través de secreción excesiva de proteasas y especies reactivas de oxígeno, además de daño directo ocasionado por el virus. En conjunto, esto produce un daño alveolar difuso, con descamación de células alveolares, formación de membranas hialinas, y edema pulmonar, el cual limita la eficiencia del intercambio gaseoso en el pulmón, produciendo dificultad respiratoria y disminución de oxígeno en sangre. Además el pulmón se vuelve más vulnerable a infecciones secundarias.

## **Metodología**

### **Planteamiento del Problema**

La obesidad y diabetes son factores que predisponen al desarrollo de neumonía grave en pacientes con SARS-CoV-2. La presentación de infecciones secundarias puede ser de hasta el 14%. (14)

Clínicamente los pacientes con COVID-19 que desarrollaron neumonía presentan linfopenia y alta producción de citocinas proinflamatorias en casos graves, lo que sugiere que el sistema inmunitario del hospedero está involucrado en la patogénesis de la enfermedad.

Sin embargo, se desconocen los mecanismos inmunológicos asociados al compromiso de la respuesta inmune en el desarrollo de infecciones subsecuentes.

Los virus respiratorios como el virus de influenza aumentan la susceptibilidad a infecciones bacterianas por medio de expresión de receptores celulares que favorecen la adherencia de las bacterias al epitelio y reducen la expresión de péptidos antimicrobianos, lo que limita la capacidad de eliminar bacterias; reducen el número de células T productoras de IFN-gamma, limitando la respuesta antibacteriana.

Además, activa los receptores TLR2, TLR4, TLR7, TLR8, y NOD2, con la consecuente producción de citocinas proinflamatorias, pero reducción de los IFN alfa / beta.

### **Justificación**

Aunque se ha asociado una respuesta exacerbada del sistema inmune con la gravedad de la infección por SARS-CoV-2, se desconoce la participación del virus en la activación o insensibilización de los receptores TLR, NOD y de citocinas en humanos.

Si existe un compromiso de los receptores de patógenos y de los receptores de citocinas en el control de SARS-CoV-2 éste probablemente predispone a un menor control de la enfermedad o una fácil infección secundaria con bacterias y hongos patógenos

Considerando que la infección por SARS-CoV-2 induce efectos sistémicos, es posible investigar la respuesta de las células sanguíneas de los pacientes ante agonistas sintéticos específicos de TLRs, NLRs, IL-12R e IFNs, para identificar el compromiso del sistema inmune.

### **Pregunta de Investigación**

¿Existe relación de la funcionalidad de los TLRs, NODs, IL-12R, y el desarrollo de infección nosocomiales en pacientes graves con COVID-19?

### **Hipótesis**

La infección por SARS-CoV2 interfiere con la activación de los receptores de la respuesta innata y adaptativa facilitando el establecimiento de infecciones bacterianas y micóticas nosocomiales.

### **Objetivos Generales**

Relacionar la funcionalidad de TLRs, NODs, IL-12R con el desarrollo de infecciones nosocomiales.

### **Objetivos Específicos**

Estimular con agonistas sintéticos específicos a los receptores TLR2, TLR4, TLR7, NOD1, NOD2, IL-12R, IFN gamma R, e IFN alfa en células de sangre total durante 24 - 48 horas.

Asociar la funcionalidad de TLRs, NODs, IL-12R con la presencia de comorbilidades.

Cuantificar las IL-8 y TNF- alfa, IFN-gamma en sobrenadantes de la sangre estimulada con agonistas sintéticos por medio de técnica de ELISA.

### **Diseño de Estudio**

Analítico, Observacional, Transversal, Prospectivo.

### **Lugar de Estudio**

Departamento de Investigación en Microbiología.

### **Descripción de la población de estudio**

Treinta pacientes con diagnóstico de SARS-CoV-2 internados en el INER, que otorguen consentimiento por escrito para toma de sangre al inicio de su internamiento. En el caso de pacientes graves que no puedan emitir su consentimiento informado, se llamará por teléfono al familiar responsable y se le invita participar en el estudio. Se le enviará la carta de consentimiento informado por vía electrónica, se le pedirá que la firme, la digitalice y la envíe de vuelta a la investigadora responsable.

### **Procedimiento del estudio**

A los pacientes y sujetos sanos que cumplan criterios de inclusión, se les tomará una muestra de sangre de 10 ml con heparina y 5 ml con gel para separar suero al inicio de su internamiento. También se les aplicará un cuestionario general para analizar las características demográficas de la población estudiada. En el caso de pacientes graves que no puedan responder el cuestionario, se pedirá al familiar responsable que responda las preguntas por teléfono.

**Respuesta de reconocimiento por receptores de la inmunidad innata (TLRs, NODs)**

Se colocarán 200 microlitros de sangre total por pozo en placas de cultivo de 48 pozos; se añadirán 400 microlitros de medio del cultivo RPMI+L-glutamina 2mM con los estímulos (solución de trabajo) para un volumen final de 600 microlitros, en concentraciones finales de acuerdo con la siguiente tabla:

Estímulo	Receptor que se estimula	Concentración mg/ml
Medio	Control negativo	-
LPS	TLR4	0.1
MDP	NOD2	10
TriDAP	NOD1	10
Pam-3-cys	TLR2	10
CpGDNA	TLR9	10
Garciquimod	TLR7	5

Las placas se incubarán 24 horas a 37°C en incubadora con 5% de CO<sub>2</sub>. Se recolectarán los sobrenadantes en viales de 0.6 ml y se almacenarán a -20°C hasta su evaluación, que consistirá en determinar la concentración de IL-8 y TNF-alfa por el método de ELISA y los resultados serán reportados en pg/ml.

**Análisis de la funcionalidad del receptor de IL-12 (IL-12R)**

Se colocarán 300 microlitros de sangre por pozo en una placa de cultivo de 48 pozos; se agregarán 300 microlitros de medio del cultivo RPMI+L-glutamina 2 mM con los estímulos para un volumen final de 600 microlitros. Los estímulos experimentales serán: PMA (5

microgramos), rhIL-12 (20 microgramos), PMA + rhIL-12 (5 microgramos + 20 ng), y se incluirá un control sin estímulo. Las placas se incubarán durante 48 hrs a 37°C y 5% de CO<sub>2</sub>. Se recolectarán los sobrenadantes en viales de 0.6 ml y se almacenarán a -20°C hasta su evaluación, para posteriormente realizar la determinación de IFN-gamma por el método de ELISA dentro del gabinete de bioseguridad y los resultados serán reportados en pg/ml.

#### **Análisis de la funcionalidad del receptor de IFN-gamma (IFN-gamma R)**

Se colocarán 300 microlitros de sangre por pozo en una placa de cultivo de 48 pozos; se agregarán 300 microlitros de medio del cultivo RPMI+glutamina 2mM con los estímulos para un volumen final de 600 microlitros. Los estímulos experimentales serán: LPS (100 ng), LPS + rhIFN-gamma (100ng + 100 U), LPS + rhIFN-gamma (100ng + 500U), LPS + rhIFN-gamma + 1000U), y se incluirá un control sin estímulo. Las placas se incubarán durante 24 horas a 37°C y 5% de CO<sub>2</sub>. Se recolectarán los sobrenadantes en viales de 0.6 ml y se almacenarán a -20°C hasta su evaluación, para posteriormente realizar la determinación de TNF-alfa por el método de ELISA dentro del gabinete de bioseguridad y los resultados serán reportados en pg/ml.

#### **Método ELISA**

El método ELISA (por sus siglas en inglés Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) es una técnica de inmunoensayo en la cual un antígeno inmovilizado se detecta mediante un anticuerpo enlazado a una enzima capaz de generar un producto detectable que es cuantificable en el espectrofotómetro. Para ello, primero se adiciona a una placa de 96 pozos el anticuerpo de captura anti-TNF-alfa humano comercial (1 microgramo/ml), se incuba 2 horas, se elimina y se lava la placa con una solución de lavado (PBS 0.1 M ph 7.2 con 0.05% Tween 80). Luego, se adiciona 100 microlitros de una solución bloqueadora comercial (Pierce= y se incuba una hora a temperatura ambiente (TA), se elimina y se lava la placa con la solución de lavado. Se pone el estándar de TNF-alfa humano recombinante (Endogen; 0 a 2000 pg/ml) y 50



microlitros de las muestras problema a cada pozo y se incuban por 2 horas a 37°C, se añade la solución de lavado y se elimina. Después, se adiciona el anticuerpo anti-TNF-alfa secundario biotinilado comercial (0.5 microgramos/ml) y las placas se incuban por 45 minutos a TA. La placa se lava y se adiciona la estreptavidina-fosfatasa conjugada comercial y se incuba 0.5 horas y se añade el sustrato de fosfatasa se incuba 0.3 horas a TA en la oscuridad, luego se añade la solución de paro (1 M NaOH). Finalmente, la absorbancia se monitorea en un lector de microplacas a 450 nm. Los resultados se presentan como la media del valor de los triplicados de cada muestra.

### **Criterios de Inclusión**

Pacientes de cualquier sexo, de 18 a 60 años, hospitalizados en el INER. Diagnóstico de SARS-CoV-2 confirmado por PCR y que cumplan con el criterio de enfermedad grave (frecuencia respiratoria  $\geq 30$  / min, saturación de oxígeno en sangre  $\leq 93\%$ , índice de oxigenación [presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno]  $< 300$ ).

### **Criterios de Exclusión**

- Pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana,
- Pacientes con cáncer de cualquier tipo
- Pacientes con embarazo.

La muestra será seleccionada por conveniencia. La captación de participantes, la toma de muestra y el procesamiento de la sangre se realizará por una investigadora médica infectóloga. Los análisis inmunológicos, el procesamiento de datos y análisis estadísticos se realizarán por distintas investigadoras.

### **Variables**

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable	Indicador
Edad	Tiempo que ha vivido una persona	Tiempo vivido en	Cualitativa Nominal	Años

		años de una persona		
Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas.	Condición orgánica masculino o femenino	Cualitativa Nominal	Femenino Masculino
Viajes Recientes	Traslado que se hace de una parte a otra por aire, mar o tierra.	Antecedente de salir de su ciudad de origen en los últimos 6 meses.	Cualitativa Nominal	Si No
Contacto Dx	Acción y efecto de tocarse dos o más cosas.	Antecedente de contacto con personas con diagnóstico confirmado de COVID-19	Cualitativa Nominal	Si No
Contacto Sospecha	Acción y efecto de tocarse dos o más cosas.	Antecedente de contacto con personas con sintomatología compatible de COVID-19, sin prueba confirmatoria de diagnóstico.	Cualitativa Nominal	Si No
V. Neumococo	Inocular una vacuna a una persona o a un animal para provocar en ellos una respuesta de defensa y preservarlos de una enfermedad por <i>Streptococcus pneumoniae</i> .	Antecedente de recibir vacuna contra neumococo en el último año.	Cualitativa Nominal	Si No
V. Influenza 2019	Inocular una vacuna a una persona o a un animal para provocar en ellos una respuesta de defensa y preservarlos de una enfermedad por virus influenza	Antecedente de recibir vacuna contra el virus influenza en el año 2019.	Cualitativa Nominal	Si No
P. Antipirét	Medicamento que combate la fiebre.	Antecedente de recibir	Cualitativa Nominal	Si No

ico		medicamento contra la fiebre antes de su ingreso hospitalario .		
P. Antibiótico	Dicho de una sustancia química: Capaz de paralizar el desarrollo de ciertos microorganismos patógenos, por su acción bacteriostática, o de causarles la muerte, por su acción bactericida, y que es producida por un ser vivo o fabricada por síntesis.	Antecedente de recibir medicamentos bactericidas o bacteriostáticos antes de su ingreso hospitalario .	Cualitativa Nominal	Si No
Asma	Enfermedad de los bronquios, caracterizada por accesos ordinariamente nocturnos e infebriles, con respiración difícil y anhelante, tos, expectoración escasa y espumosa, y silbidos respiratorios.	Antecedente de diagnóstico de Asma reportado en historia clínica.	Cualitativa Nominal	Si No
Diabetes	Enfermedad metabólica producida por una secreción deficiente de insulina, lo que produce un exceso de glucosa en la sangre.	Antecedente de diagnóstico de diabetes tipo 2 reportado en historia clínica.	Cualitativa Nominal	Si No
Hipertensión Arterial Sistémica	Tensión excesivamente alta de la sangre.	Antecedente de diagnóstico de hipertensión arterial sistémica	Cualitativa Nominal	Si No

		reportada en historia clínica.		
Tos Crónica	Acto reflejo altamente coordinado, aunque puede ser voluntario, cuyo objetivo es la eliminación del aparato respiratorio de las partículas extrañas o nocivas que puedan introducirse o formarse en las vías aéreas. 3 semanas	Antecedente de tos mayor de 3 semanas de duración reportado en historia clínica	Cualitativa Nominal	Si No
Enf. Hepática	Cualquier enfermedad del hígado	Antecedente de hepatopatía diagnosticada reportada en historia clínica.	Cualitativa Nominal	Si No
Enf. Renal	Cualquier enfermedad del riñón	Antecedente de nefropatía diagnosticada reportada en historia clínica	Cualitativa Nominal	Si No
Enf. Cardíaca	Cualquier enfermedad del corazón	Antecedente de cardiopatía diagnosticada reportada en historia clínica.	Cualitativa Nominal	Si No
Enf. Pulmonar	Cualquier enfermedad del pulmón.	Antecedente de neumopatía aguda o crónica diagnosticada, reportada en historia clínica.	Cualitativa Nominal	Si No
Cáncer	Cada una de las enfermedades producidas por un daño genético no	Antecedente de cáncer de cualquier tipo, en	Cualitativa Nominal	Si No

	letal que se originan por la expansión clonal de una célula que se divide de una forma incoordinada y excesiva, infiltra los tejidos próximos y da lugar a implantes secundarios discontinuos o metástasis	cualquier estadio clínico, reportado en historia clínica del paciente.		
Obesidad	Trastorno crónico caracterizado por una acumulación excesiva de grasa en el tejido adiposo.	Índice de masa corporal mayor o igual a 30 reportado en historia clínica.	Cualitativa Nominal	Si No
Alcoholismo	Habitación, adicción o dependencia de las bebidas alcohólicas, junto con las consecuencias patológicas, somáticas, psíquicas y sociales de la intoxicación etílica.	Antecedente de consumo de alcohol mayor de 100 gr por semana, reportado en expediente clínico.	Cualitativa Nominal	Si No
Días de Evolución	Sucesión de etapas por las que atraviesa una enfermedad	Tiempo en días transcurridos desde fecha de inicio de síntomas hasta fecha que acudió atención a urgencias.	Cuantitativa Discreta	Días
Tos	Acto reflejo altamente coordinado, aunque puede ser voluntario, cuyo objetivo es la eliminación del aparato respiratorio	Síntoma caracterizado por eliminación del aparato respiratorio de las partículas	Cualitativa Nominal	Si No

	de las partículas extrañas o nocivas que puedan introducirse o formarse en las vías aéreas.	extrañas o nocivas en la vía aérea referido en padecimiento actual al ingreso del paciente.		
Rinorrea	Flujo o emisión abundante de líquido por la nariz, generalmente debido a un aumento de la secreción de mucosidad nasal.	Síntoma caracterizado o por flujo de líquido por la nariz referido en padecimiento actual al ingreso hospitalario	Cualitativa Nominal	Si No
Fiebre	Aumento de la temperatura corporal de cualquier origen, que constituye un signo importante de alteración de la salud	Aumento de temperatura corporal mayor a 38°C referido en padecimiento actual al ingreso hospitalario .	Cualitativa Nominal	Si No
Cefalea	Dolor en una parte o en toda la cabeza, en cualquiera de sus variedades.	Dolor de cabeza referido en padecimiento actual al ingreso hospitalario .	Cualitativa Nominal	Si No
Mialgias	Dolor, espontáneo y a la presión, localizado en uno o varios músculos esqueléticos.	Dolor muscular referido en padecimiento actual al ingreso hospitalario .	Cualitativa Nominal	Si No
Artralgias	Dolor en una articulación.	Dolor articular de cualquier sitio referido en padecimiento actual al	Cualitativa Nominal	Si No

		ingreso hospitalario .		
Vómitos	El vómito constituye un acto reflejo integrado en el bulbo raquídeo, con componentes somáticos y viscerales perfectamente coordinados.	Reflejo para expulsión de contenido gástrico referido en padecimiento actual al ingreso hospitalario .	Cualitativa Nominal	Si No
Diarrea	Evacuación de heces de menor consistencia de lo normal, generalmente acompañadas de un aumento del número de deposiciones y del volumen de estas.	Evacuación de heces de consistencia Bristol 7, reportadas en padecimiento actual al ingreso hospitalario .	Cualitativa Nominal	Si No
Dolor Abdominal	Dolor localizado en el abdomen, síntoma de trastornos de origen muy diverso, que en algunos casos requieren la intervención urgente del médico.	Dolor referido en abdomen de cualquier tipo, referido en padecimiento actual al ingreso hospitalario .	Cualitativa Nominal	Si No
Hiporexia	Disminución del apetito, anorexia moderada.	Disminución del apetito referido en padecimiento actual al ingreso hospitalario .	Cualitativa Nominal	Si No
Dificultad Respiratoria	Sensación subjetiva de falta de aire	Frecuencia respiratoria igual o mayor 30 rpm, aunado a una sensación subjetiva de	Cualitativa Nominal	Si No

		falta de aire referido en expediente clínico		
Otalgia	Dolor en uno o ambos oídos.	Dolor de oídos referido en padecimiento actual al ingreso hospitalario .	Cualitativa Nominal	Si No
Odinofagia	Dolor esofágico con la deglución.	Dolor referido al deglutir en padecimiento actual al ingreso hospitalario .	Cualitativa Nominal	Si No
Hiposmia	Disminución anormal del sentido del olfato.	Disminución del sentido del olfato referido en el padecimiento actual al ingreso hospitalario .	Cualitativa Nominal	Si No
Ataque Estado General	Resultado global de la integración de múltiples funciones orgánicas en el rendimiento del organismo	Conjunto de síntomas: astenia, adinamia, y anorexia, presentes en padecimiento actual al ingreso hospitalario .	Cualitativa Nominal	Sí No
Saturación O2%	Proporción de la hemoglobina circulante en la sangre que se encuentra unida al oxígeno. Se expresa como el porcentaje de oxihemoglobina existente sobre el	Porcentaje de la hemoglobina circulante en la sangre que se encuentra unida al oxígeno,	Cuantitativa continua	Porcentaje (%)



	total de hemoglobina presente en una determinada muestra de sangre	expresada al momento del ingreso del paciente a urgencias.		
Temperatura Corporal	Temperatura del cuerpo humano	Temperatura corporal expresado en grados centígrados documentado en expediente clínico.	Cuantitativa continua	°C
Frecuencia Cardíaca	Número de latidos cardíacos por unidad de tiempo, habitualmente por minuto.	Número de latidos cardíacos por minuto.	Cuantitativa discreta	lpm
Frecuencia Respiratoria	Número de ciclos respiratorios por minuto.	Número de respiraciones por minuto	Cuantitativa discreta	rpm
Tensión arterial media	Presión media ejercida por la sangre contra la pared arterial.	Presión sistólica más dos veces la presión diastólica dividida por tres	Cuantitativa discreta	mmHg
Peso Corporal	Peso del organismo, que debe registrarse en condiciones basales	Peso en kilogramos expresado en expediente clínico	Cuantitativa continua	kilogramos (kg)
Talla	Altura de una persona, medida en bipedestación	Estatura en centímetros medida en bipedestación	Cuantitativa continua	centímetros (cm)
Índice de Masa Corporal	Índice que valora el estado nutricional y que resulta de dividir el peso corporal, expresado en kilogramos, entre el cuadrado de la talla, expresada en metros.	Índice que valora el estado nutricional y que resulta de dividir el peso corporal, expresado en	Cuantitativa continua	kg/m <sup>2</sup>

		kilogramos, entre el cuadrado de la talla, expresada en metros.		
Cianosis	Coloración azulada de la piel y de las mucosas debida a un aumento de la hemoglobina desaturada en la sangre	Coloración azulada de piel y mucosas referida en padecimiento actual o descrita en exploración física al ingreso hospitalario	Cualitativa nominal	Si No
Sibilancias	Ruido respiratorio de tono alto, agudo, de frecuencia en torno a 400 Hz, que se percibe en la auscultación pulmonar por el paso del aire a través de bronquios estrechados	Ruidos respiratorios de tono agudo percibidos a la auscultación de exploración física al ingreso hospitalario o referido en padecimiento actual.	Cualitativa nominal	Si No
Hematocrito	Proporción de la masa eritrocitaria en relación con la masa sanguínea total, que se determina centrifugando una muestra de sangre anticoagulada y se expresa en tanto por ciento.	Niveles de Hematocrito en el momento de ingreso hospitalario .	Cuantitativa continua	%
Hemoglobina	Metaloproteína intraeritrocitaria formada por un grupo proteínico, la globina, unido al grupo hemo. Su	Niveles de Hemoglobina en el momento de ingreso hospitalario	Cuantitativa continua	gr/dL

	función es el transporte de oxígeno a los tejidos y de dióxido de carbono desde los tejidos a los pulmones.	.		
Leucocitos	Célula de la sangre que posee propiedades ameboides y, en respuesta a estímulos apropiados, sale de la corriente sanguínea por diapédesis para incorporarse al tejido conjuntivo.	Niveles de Leucocitos totales en el momento de ingreso hospitalario .	Cuantitativa continua	$10^3/\text{mm}^3$
Neutrófilos	Leucocito de 9 a 12 $\mu\text{m}$ de diámetro, con gránulos azurófilos (primarios) en su citoplasma, que se tiñen de color rojo púrpura, y específicos (secundarios) que se tiñen con colorantes ácidos y básicos de color rosado pálido.	Niveles de Neutrófilos totales en el momento de ingreso hospitalario .	Cuantitativa continua	$10^3/\text{mm}^3$
Linfocitos	Célula del sistema inmunitario, variedad de leucocito agranulocítico o mononuclear, que representa entre el 25 % y el 40 % de los leucocitos circulantes. Tiene 8 $\mu\text{m}$ de diámetro, un núcleo voluminoso con heterocromatina condensada y un anillo citoplasmático muy escaso de 0,2 $\mu\text{m}$ de ancho con orgánulos poco desarrollados	Niveles de linfocitos totales en el momento de ingreso hospitalario .	Cuantitativa continua	$10^3/\text{mm}^3$
Monocitos	Leucocito de tamaño	Niveles de	Cuantitativa	$10^3/\text{mm}^3$

	grande, núcleo reniforme y citoplasma débilmente basófilo, en ocasiones vacuolado.	monocitos en el momento de ingreso hospitalario .	a continua	
Eosinófilos	Célula de la sangre, variedad de leucocito polimorfonuclear de tipo granulocítico, de 12 a 15 $\mu\text{m}$ de diámetro, que se caracteriza por tener un núcleo bilobulado y por la presencia en el citoplasma de gránulos específicos, eosinófilos y refringentes, de 0,5 a 1 $\mu\text{m}$ , rodeados de membrana, apreciable a través de microscopia electrónica, y dotados de un material denso con un cristaloide central.	Niveles de eosinófilos en el momento de ingreso hospitalario .	Cuantitativa continua	$10^3/\text{mm}^3$
Bilirrubina Total	Pigmento amarillo rojizo de estructura tetrapirrólica, producto del catabolismo del grupo hemo de la hemoglobina, la mioglobina y los citocromos, que resulta tóxico para el cerebro en fase de desarrollo.	Niveles de Bilirrubina total en el momento de ingreso hospitalario .	Cuantitativa continua	mg/dl
Plaquetas	Fragmento citoplasmático de los megacariocitos, de 2 a 4 $\mu\text{m}$ de diámetro, con forma de disco oval biconvexo, carente de núcleo	Niveles de plaquetas en el momento de ingreso hospitalario .	Cuantitativa continua	$10^3/\text{mm}^3$

Glucosa	Monosacárido de seis átomos de carbono y un grupo aldehído. En estado natural se encuentra solo en forma dextrógira	Niveles de glucosa en el momento de ingreso hospitalario	Cuantitativa continua	mg/dl
Creatinina	Anhídrido cíclico de la creatina excretado en la orina como producto final de la degradación de la fosfocreatina.	Niveles de creatinina en el momento de ingreso hospitalario	Cuantitativa continua	mg/dl
CPK	Enzima de la clase de las transferasas que catalizan la fosforilación de la creatina por ATP para formar fosfocreatina, lo que facilita el almacenamiento de energía en las células.	Niveles de CPK en el momento de ingreso hospitalario .	Cuantitativa continua	U/L
Dímero D	Producto final de la degradación de fibrina que sirve como indicador serológico de la activación de la coagulación y del sistema fibrinolítico	Niveles de dímero d en el momento de ingreso hospitalario .	Cuantitativa continua	ug/mL
TP	Prueba de laboratorio en la que a una muestra de plasma recolectada en un tubo con citrato se le añade tromboplastina (factor tisular en una suspensión fosfolipídica) y calcio, y se determina el tiempo que transcurre hasta la formación de un coágulo.	Niveles de TP en el momento de ingreso hospitalario .	Cuantitativa continua	segundos
TPT	Prueba de laboratorio en la que a una muestra de	Niveles de TPT en el momento de	Cuantitativa continua	segundos

	plasma recolectada en un tubo con citrato se le añade tromboplastina parcial (fosfolípidos sin factor tisular) y calcio, y se determina el tiempo que transcurre hasta la formación de un coágulo.	ingreso hospitalario .		
Fibrinógeno	Glucoproteína de alto peso molecular, presente en el plasma, sustrato final a partir del cual se forma el coágulo.	Niveles de fibrinógeno en el momento de ingreso hospitalario .	Cuantitativa continua	mg/dl
Troponina	Proteína minoritaria del músculo esquelético que forma parte de los filamentos delgados, donde aparece a intervalos regulares.	Niveles de troponina en el momento de ingreso hospitalario	Cuantitativa continua	pg/ml
Ferritina	Proteína principal de almacenamiento del hierro en las células y tejidos; sus niveles sanguíneos son proporcionales a los depósitos de hierro.	Niveles de ferritina en el momento de ingreso hospitalario .	Cuantitativa continua	ng/ml
BNP	Hormona polipeptídica de 32 aminoácidos y estructura circular similar a la del péptido natriurético atrial, pero con dos cadenas laterales algo más largas.	Niveles de BNP en el momento de ingreso hospitalario .	Cuantitativa continua	pg/ml
Albúmina	Proteína simple, soluble en agua y coagulable por calor, ampliamente distribuida en los tejidos de animales y plantas	Niveles de albúmina al momento ingreso hospitalario	Cuantitativa continua	mg/dL

Bilirrubina Total	Pigmento amarillo rojizo de estructura tetrapirrónica, producto del catabolismo del grupo hemo de la hemoglobina, la mioglobina y los citocromos, que resulta tóxico para el cerebro en fase de desarrollo.	Niveles de bilirrubina total al momento de ingreso hospitalario	Cuantitativa continua	mg/dl
TGO	Enzima presente en las mitocondrias (80 %) y el citosol (20 %), que cataliza la transferencia de radicales $\alpha$ -amina del aminoácido aspartato al radical $\alpha$ -ceto del ácido cetoglutárico para dar lugar a ácido oxalacético, utilizando fosfato de piridoxal como cofactor	Niveles de TGO al momento de ingreso hospitalario .	Cuantitativa continua	mg/dl
TGP	Enzima presente en el citosol celular que cataliza la transferencia de radicales $\alpha$ -amina del aminoácido alanina al radical $\alpha$ -ceto del ácido cetoglutárico para dar lugar a ácido pirúvico, utilizando fosfato de piridoxal como cofactor.	Niveles de TGP al momento de ingreso hospitalario	Cuantitativa continua	mg/dl
DHL	Enzima del grupo de las oxidorreductasas que cataliza una reacción de oxidación-reducción que transforma el piruvato en lactato gracias a la oxidación recíproca de NADH a NAD <sup>+</sup> .	Niveles de DHL al momento de ingreso hospitalario	Cuantitativa continua	mg/dl
FA	Fosfatasa que	Niveles de	Cuantitativa	mg/dl

	cataliza la hidrólisis de los ésteres mono fosfóricos con liberación de ácido fosfórico a pH óptimo alcalino.	FA al momento de ingreso hospitalario .	a continua	
Colesterol	Esterol de la membrana citoplasmática, precursor de hormonas esteroideas	Niveles de colesterol al momento de ingreso hospitalario .	Cuantitativa continua	mg/dl
Triglicéridos	Glicerol esterificado en cada uno de sus tres grupos hidroxilos por ácidos grasos iguales o diferentes	Niveles de triglicéridos al momento de ingreso hospitalario	Cuantitativa continua	mg/dl
Proteína C reactiva	Reactante de fase aguda así denominado por su capacidad de precipitar el polisacárido C de los neumococos.	Niveles de proteína C reactiva al momento de ingreso hospitalario .	Cuantitativa continua	mg/dl
Procalcitonina	La procalcitonina, un polipéptido de 116 aminoácidos precursor de la calcitonina, ha demostrado ser un biomarcador de ayuda al diagnóstico de la sepsis	Niveles de procalcitonina en el momento de ingreso hospitalario .	Cuantitativa continua	mg/dl
Sodio - Na	Elemento químico de número atómico 11 y masa atómica 22,99;	Niveles de Na al momento de ingreso hospitalario .	Cuantitativa continua	mEq/L
Potasio - K	Elemento químico de número atómico 19 y masa atómica 39,09	Niveles de K al momento del ingreso hospitalario	Cuantitativa continua	mEq/L
Cloro - Cl	Elemento químico del grupo de los halógenos, de número atómico 17 y masa atómica 35,45	Niveles de Cl al momento del ingreso hospitalario	Cuantitativa continua	mEq/L



Calcio - Ca	Elemento químico de número atómico 20 y masa atómica 40,08	Niveles de Ca al momento del ingreso hospitalario	Cuantitativa continua	mEq/L
Magnesio - Mg	Elemento químico de número atómico 12 y masa atómica 24,31;	Niveles de Mg al momento del ingreso hospitalario	Cuantitativa continua	mEq/L
Fósforo - P	Elemento químico de número atómico 15 y masa atómica 30,97	Niveles de P al momento del ingreso hospitalario	Cuantitativa continua	mEq/L
pH	Variable que caracteriza la acidez o basicidad de una disolución	Nivel de pH en gasometría arterial al momento del ingreso hospitalario .	Cuantitativa continua	pH
pCO2	Presión parcial que ejerce como gas el dióxido de carbono disuelto en la fase acuosa de la sangre arterial.	Nivel de PaCO2 en gasometría arterial al momento del ingreso hospitalario	Cuantitativa continua	mmHg
pO2	Presión parcial que ejerce como gas el oxígeno disuelto en la fase acuosa de la sangre arterial.	Nivel de PaO2 en gasometría arterial al momento del ingreso hospitalario .	Cuantitativa continua	mmHg
HCO3	Anión HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> resultante de la pérdida formal de un protón en el ácido carbónico.	Niveles de HCO3 en gasometría arterial al momento del ingreso hospitalario .	Cuantitativa continua	mmol/L
Lactato	Es un intermediario metabólico importante que se forma por la acción de la lactato-deshidrogenasa desde	Niveles de lactato en	Cuantitativa continua	mmol/L

	el piruvato, y puede intervenir como precursor en la gluconeogénesis.			
Tomografía	Técnica de diagnóstico por imagen en la que las imágenes obtenidas corresponden a cortes o a secciones del cuerpo o de partes del mismo	Registro de tomografía computarizada al momento del ingreso hospitalario .	Cualitativa Nominal	Si No
Aminas	Molécula derivada del amoníaco por sustitución de uno o más átomos de hidrógeno por radicales orgánicos, como grupos alquilo o arilo.	Registro de requerimiento de norepinefrina durante estancia hospitalaria .	Cualitativa Nominal	Si No
Intubación	Introducir un tubo o una cánula dentro de un conducto, de un órgano hueco o de una cavidad orgánica.	Registro de requerimiento de intubación orotraqueal durante su estancia hospitalaria .	Cualitativa Nominal	Si No
Motivo de Alta	Declaración del médico que atestigua la capacidad de un paciente ingresado para salir del hospital o de otro establecimiento sanitario, con independencia del motivo que ponga fin a su estancia, ya sea la curación o una mejoría clínica, la posibilidad de continuar con el tratamiento o con las medidas paliativas en régimen domiciliario o ambulatorio, el traslado a otro establecimiento	Registro de motivo de alta ya sea por mejoría clínica, alta voluntaria, o defunción en expediente clínico.	Cualitativa nominal	

	sanitario, el rechazo del enfermo a seguir ingresado, su fuga, su fallecimiento o cualquier otro.			
--	---	--	--	--

## Resultados

Se incluyeron 41 pacientes a nuestra muestra de estudio por conveniencia. La tabla número 1 muestra los promedios y porcentajes correspondientes a las características y antecedentes clínicos de nuestra muestra de estudio. En nuestros resultados de nuestra muestra observamos una edad promedio de 50 años, con predominio de sexo masculino correspondiendo el 70% de nuestra muestra de estudio. De antecedentes importancia el 48% estuvo en contacto con casos confirmados de COVID-19, ninguno reportó antecedente de viajes recientes. En los antecedentes de inmunizaciones previas se observó un bajo porcentaje de pacientes con vacuna contra neumococo e influenza con un 5 y 28% respectivamente. El 80% recibió tratamiento sintomático con antipiréticos y tratamiento antibiótico previo a su ingreso hospitalario. Las comorbilidades en la población de estudio fueron el asma con 98%, la diabetes con un 20%, y la hipertensión con un 35%. Otras comorbilidades como la enfermedad hepática, enfermedad renal, enfermedad cardíaca, enfermedad pulmonar, y cáncer se presentaron en menor porcentaje con el 3%, 3%, 8%, 10% y 0% respectivamente. La obesidad se presentó en el 55% de la población de estudio. Toxicomanías como el consumo de alcohol se presentó en un 5%.

**Tabla 1. Características y antecedentes clínicos.**

Características Clínicas	Promedio	Porcentaje
Edad	50	
Sexo Masculino	29	70%
Viajes recientes	0	
Contacto Caso Confirmado	19	48%

Contacto Caso Sospechoso	2	5%
Aislamiento	2	5%
Vacuna Neumococo	2	5%
V. influenza	11	28%
Antipirético	29	73%
Previo Antiviral	32	80%
Previo Antibiótico	32	80%
Asma	39	98%
Diabetes	8	20%
Hipertensión	14	35%
Tos Crónica	3	8%
Enfermedad Hepática	1	3%
Enfermedad Renal	1	3%
Enfermedad Cardíaca	4	10%
Enfermedad Pulmonar	3	8%
Cáncer	0	0%
Obesidad	22	55%
Alcoholismo	2	5%

En la tabla 2 se muestran los promedios de signos vitales al ingreso hospitalario y frecuencias de síntomas pivote como la dificultad respiratoria. Los pacientes ingresaron con un promedio de 12 días de evolución una vez iniciados los síntomas. La saturación de oxígeno promedio fue del 66%, con una temperatura corporal de 36.9°C, taquicardia de 97 latidos por minuto, taquipnea de 32 respiraciones por minuto, y tensión arterial media de 92 mmHg. Los síntomas pivote fueron la dificultad respiratoria con un 95% de presentación, seguido por la cianosis con un 40% y en menor porcentaje las sibilancias con un 5%.

**Tabla 2. Características signos vitales y exploración física al ingreso hospitalario.**

Características clínicas	Promedio	Porcentaje
Días evolución	11.925	

SAT O2	66	
TEMP	36.9	
FC	97	
FR	32	
TAM	92	
IMC	31.1	
DIF. RESPIRATORIA	38	95%
CIANOSIS	16	40%
SIBILANCIAS	2	5%

La tabla 3 describe las características de laboratorio al ingreso hospitalario de nuestra población de estudio. En la biometría hemática se observó promedio de hematocrito de 45.8%, hemoglobina de 15.6, leucocitosis leve de 13.4 mil a expensas de neutrófilos en un 12.2, linfocitos 0.75, monocitos de 0.48, eosinófilos y basófilos de 0.01, plaquetas dentro de rangos normales con 259 mil. En la química sanguínea con promedio de glucosa en 177 mg/dl, creatinina de 1.02 mg/dl, niveles de CPK en 149. Tiempos de coagulación dentro de rangos normales con tiempo de trombina y tromboplastina de 16.7 y 43.6 respectivamente, fibrinógeno elevado en 715.9. Las enzimas cardiacas elevadas con troponina 129.7, ferritina de 1566, y BNP 113.9. En las pruebas de función hepática con promedio de niveles de proteínas totales en 6.7 mg/dl, albúmina en 3.15 mg/dl, promedio de niveles de bilirrubina total 0.67 mg/dl, bilirrubina directa 0.21 mg/dl, bilirrubina indirecta en 0.47 mg/dl. Enzimas hepáticas como transaminasas TGO y TGP en 49.7 y 53.4 respectivamente. GGT de 131.8, DHL 631, fosfatasa alcalina 103.4. El perfil de lípidos con promedio de niveles de colesterol en 152.1 mg/dl, triglicéridos en 185.3 mg/dl. El promedio de niveles de proteína C reactiva fue de 17.9. Los electrolitos séricos con niveles promedio de sodio 138 mEq, potasio 4.5 mEq, cloro 102.2 mEq, calcio 2.2, magnesio 2.2, fósforo 3.8. La gasometría arterial con un promedio de niveles

de pH de 7.42, presión parcial de dióxido de carbono (PaCO<sub>2</sub>) 36.6 mmHg, presión parcial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>) 50.0 mmHg, niveles de bicarbonato 23.4 mmol, nivel de lactato de 3.9, e índice de oxigenación y fracción inspirada de oxígeno (PAFI) de 124.

**Tabla 3. Características de laboratorio al ingreso hospitalario**

Parámetro de Laboratorio	Promedio
HTO	45.8
HB	15.6
LEUC	13.4
NT	12.2
LT	0.75
MT	0.48
ET	0.01
BT	0.01
PLAQ	259,350
GLUC	177
CR	1.02
CPK	149
DD	7.4
TP	16.7
TPT	43.6
FIBRINOGENO	716.9
TROPONINA	129.7
FERRITINA	1566.6
BNP	113.9
PROTEINAS TOTALES	6.2
ALBUMINA	3.15
BT	0.67
BD	0.21
BI	0.47
TGO	49.7
TGP	53.4
GGT	131.8
DHL	631
FA	103.4
COLESTEROL	152.1
TRIGLICERIDOS	185.3

PROTEINA C REACTIVA	17.9
NA	138.0
K	4.5
CL	102.2
CA	2.2
MG	2.2
P	3.8
PH	7.42
PCO2	36.6
PAO2	50.0
HCO3	23.4
LACT	3.9
PAFI	124

SUBJECT ID	NONE	LPS	LPS+IFN	PMA	IL12	PMA+IL12
PCOV-01	34.3717718	137.513246	359.924424	155.788893	43.2682189	287.166659
PCOV-02	30.6131953	92.2194131	392.682659	165.099129	48.8888425	125.099599
PCOV-03	46.4405954	143.375246	230.960423	172.340423	37.13036	180.271364
PCOV-04	12.613407	137.85807	297.166541	107.513599	21.7857129	139.237364
PCOV-05	16.5099129	109.237717	180.616188	112.341128	37.8200071	301.304424
PCOV-06	0	129.037601	81.593722	142.738752	0	83.1970482
PCOV-07	41.2569287	99.23031	92.5254914	35.2430195	51.8528286	74.1601188
PCOV-08	40.2272331	60.82336	98.2100115	ND	ND	ND
PCOV-09	35.078755	35.0972626	97.9184977	23.0723162	0	72.8483064
PCOV-10	72.2142288	46.3289054	69.8910265	45.2273689	55.6726671	58.2726138
PCOV-11	51.6424577	177.215099	183.457657	187.047128	54.6076728	187.51532
PCOV-12	44.3074521	210.924912	177.995419	185.17436	60.6005284	202.185331
PCOV-13	44.0577498	198.439796	295.355509	186.266808	45.6496021	201.092883
PCOV-14	51.1742659	217.323534	211.080976	187.51532	50.7997124	206.399058
PCOV-15	32.0720385	164.729983	228.716202	106.364905	36.7227442	131.861012
PCOV-16	33.5934239	66.8698394	99.2047032	0	16.8759641	0
PCOV-17	51.6312058	93.8155593	73.2100088	76.063085	50.2680694	40.5993111
PCOV-18	33.0545095	92.5475254	114.864922	35.5905773	37.8730383	68.7718902
PCOV-19	55.6572134	102.121181	84.0516984	99.45831	53.8502651	91.0892864
PCOV-20	17.7318869	140.732813	86.0805526	77.3945206	36.6684061	77.3311189
PCOV-21	3.35848279	0	91.5965	85.3197323	5.18246552	91.7233034
PCOV-22	3.19011516	25.5180184	43.9823359	50.3241835	2.06766424	39.3802871
PCOV-23	1.31000988	40.3343704	76.5895348	27.7067976	4.39674989	28.9976162

PCOV-24	0	14.8547347	50.1558159	12.8343231	1.25388733	13.3955485
PCOV-25	13.8814601	49.4262228	82.5946472	44.9364191	9.08298244	39.9415126
PCOV-26	4.4809337	5.81900486	41.1762086	5.03328922	0	1.55369139
PCOV-27	6.89420317	44.7216458	60.8191333	41.9932581	9.75645299	48.8142274
PCOV-28	27.7834935	102.563465	66.0030699	92.5366404	29.5228406	70.0274418
PCOV-29	4.2511495	12.1856224	59.1821007	93.2187373	18.6092898	37.354999
PCOV-30	27.6470741	52.9750186	109.111596	69.3453449	33.9223658	64.8435051
PCOV-31	29.0112679	62.7290047	115.727936	97.0384801	37.6056892	61.7058593
PCOV-32	24.5435331	57.4768583	48.8824371	44.1077586	35.1501403	46.904356
PCOV-33	39.4281259	74.0692245	78.6697442	41.8216395	ND	41.6662165
PCOV-34	49.5927876	79.6644512	87.684276	43.4691229	35.1073675	36.5061742
PCOV-35	35.9155669	73.6340402	83.8919557	36.2264128	34.3302527	36.0709899
PCOV-36	35.1695367	77.9858832	97.1339921	34.9830291	40.0809023	38.7442648
PCOV-37	38.122573	84.8244935	87.2490917	37.8428117	41.5418782	38.7753494
PCOV-38	37.6875	34.875	81.625	0	37.375	76.625
PCOV-39	36.4375	34.25	35.5	95.375	17.75	38
PCOV-40	0	0	0	0	0	0

SUBJECT ID	NONE	LPS	LPS+IFN	PMA	IL12	PMA+IL12
PCOV-01	22.1868245	136.817533	217.496479	62.8949513	24.8098838	164.240426
PCOV-02	10.1048542	145.561064	211.137548	111.381806	8.7933245	18.9992302
PCOV-03	14.6753364	76.010248	221.868245	0	16.3842993	127.676568
PCOV-04	12.0920203	101.843408	222.265678	171.71896	12.7279135	150.727696
PCOV-05	69.1634327	141.189298	130.856034	167.898935	41.0251598	201.201717
PCOV-06	0	44.8356923	124.39375	0	0	0
PCOV-07	44.5522688	121.312801	200.324239	41.0093523	14.7503783	69.7814419
PCOV-08	126.225964	287.684055	384.883031	ND	ND	ND
PCOV-09	0	112.566881	101.485402	32.8597449	0	30.1763375
PCOV-10	237.101007	366.596107	447.545561	381.95116	215.781771	524.320826
PCOV-11	68.6875841	37.9984603	16.8664061	57.5049719	67.159574	83.3510997
PCOV-12	2.26791224	11.0144526	0	3.1199397	0	0.1810017
PCOV-13	10.1030277	47.42660757	0	0	0.34977193	0
PCOV-14	13.126537	122.526677	205.429351	31.1711813	17.2879261	12.477441
PCOV-15	0	0	40.7618828	0	9.58285407	26.2328949
PCOV-16	0	33.338585	0	0	0	0
PCOV-17	61.185109	133.769247	166.848783	56.2111468	47.8862417	47.2707318
PCOV-18	0	31.4014951	2.5686566	0	0	0
PCOV-19	103.577577	145.913311	119.61359	107.76754	99.1818729	111.194699
PCOV-20	0	0	0	0	0	0



PCOV-21	0	0	0	0	0	0
PCOV-22	0	0	2.97281179	0	0	0
PCOV-23	0	0	0	0	0	0
PCOV-24	0	0	0	0	0	0
PCOV-25	13.9981621	104.991747	70.781281	39.5456377	22.2664206	0
PCOV-26	0	0	18.8968652	0	0	0
PCOV-27	0	55.3224099	71.5294971	0	0	0
PCOV-28	0	0	0	0	0	0
PCOV-29	0	0	0	0	0	0
PCOV-30	0	5.60853549	0	0	0	0
PCOV-31	0	0	0	0	0	0
PCOV-32	0	26.6413285	119.968657	0	0	0
PCOV-33	0.33986321	30.7045525	21.0934309	0	ND	0
PCOV-34	0.65758624	0	5.76329485	4.54969332	1.01502464	222.745982
PCOV-35	0	0	377.260944	0.10157094	0	0.77673237
PCOV-36	3.04050894	56.9167022	30.2279679	35.3291116	0	5.18513937
PCOV-37	26.6314437	14.8978319	9.81426344	8.83895418	5.54257778	8.4418004
PCOV-38	1.32142857	13.85714286	13.1428571	4.78571429	25.8571429	0
PCOV-39	52.2857143	28.14285714	20.2857143	41	38.3571429	9.57142857
PCOV-40	4.17857143	0	0	26.7142857	3.10714286	4.57142857

		MEDIO	TLR2	TLR4	TLR7/8	TLR7/8	TLR9
SUBJECT ID	SEXO	NONE	P3CYS	LPS	GARD1	GARD2	CPG1
PCOV-01	f	ND	ND	ND	ND	ND	ND
PCOV-02	m	30.5	367.166667	360.5	15.5	ND	9.666667
PCOV-03	m	35.5	405.5	706.333333	9.66666667	ND	11.333333
PCOV-04	m	13	570.5	1208	64.6666667	ND	82.166667
PCOV-05	m	ND	ND	ND	ND	ND	ND
PCOV-06	f	136.333333	453	815.5	34.6666667	ND	
PCOV-07	m	ND	ND	ND	ND	ND	ND
PCOV-08	m	ND	ND	ND	ND	ND	ND
PCOV-09	f	478	3938	3044.66667	234.666667	ND	2
PCOV-10	f	1013.75	1752.14286	2010.17857	802.142857	ND	942.321429
PCOV-12	m	97.6785714	2910.17857	2390.53571	160.178571	ND	171.785714
PCOV-13	m	69.3181818	1577.27273	1322.72727	1887.5	1323.86364	2
PCOV-14	f	0	1995.45455	2509.09091	0	313.636364	
PCOV-15	f	0	15.9090909	0	0	0	
PCOV-16	f	ND	ND	ND	ND	ND	ND
PCOV-17	m	117.321429	3886.07143	2320.89286	174.464286	413.75	233.392857
PCOV-18	m	0	1907.5	749.464286	2.85714286	20	
PCOV-19	f	ND	ND	ND	ND	ND	ND

<b>PCOV-20</b>	m	48.5714286		560	15.3571429	17.1428571	30.7142857
<b>PCOV-21</b>	m	0	2454.61538	1319.03846	2.30769231	693.076923	
<b>PCOV-22</b>	m	0	4089.23077	1899.80769	45.9615385	7.11538462	6.5384615
<b>PCOV-23</b>	m	81.7307692	2430.57692	1137.30769	172.884615	98.0769231	1
<b>PCOV-24</b>	m	81.7307692	1806.73077		132.692308	348.076923	207.692308
<b>PCOV-25</b>	m	35.5769231	6625.76923	1202.88462	177.884615	26.9230769	617.307692
<b>PCOV-26</b>	m	2233.65385	8885.38462	2708.65385	2387.5	4710.57692	1698.07692
<b>PCOV-27</b>	m	0	ND	1468.26923	0	111.964286	4.32692308
<b>PCOV-28</b>	m	143.214286	ND	1218.21429	54.8214286	114.642857	
<b>PCOV-29</b>	m	ND	ND	ND	ND	ND	ND
<b>PCOV-30</b>	m	75.3571429	ND	3538.75	158.392857	624.464286	1
<b>PCOV-31</b>	m	294.107143	ND	858.392857	267.321429	3342.32143	328.038462
<b>PCOV-32</b>	m	129.821429	ND	1789.64286	95.8928571	285.178571	85.1785714
<b>PCOV-33</b>	F	31.7307692	ND	37.5	102.884615		179.807692
<b>PCOV-37</b>	f	ND	ND	ND	ND	ND	ND
<b>PCOV-40</b>	f	28.3333333	ND	530.416667	21.0416667	63.75	25.2083333

## Discusión

Una vez que el virus accede al interior de la célula diana, el huésped inmune. El sistema reconoce el virus completo o sus epítomos de superficie, provocando la respuesta inmune innata o adaptativa. Patógenos receptores de reconocimiento (PRR) presentes en las células inmunitarias, principalmente los receptores tipo Toll 3, 7 y 8 son los primeros en identificar virus, que conduce a una mayor producción de interferón (IFN). La función de las células inmunitarias innatas del huésped se ve afectada durante infección por SARS-CoV y MERS-CoV por su no estructural proteínas, que afectan la producción general de citocinas. Se ha encontrado que la respuesta humoral contra el

SARS-CoV-2 es similar a la de otras infecciones por coronavirus, que implican producción característica de IgG e IgM. Al inicio de la infección por SARSCoV, las células B provocan una respuesta temprana contra la N-proteína, mientras que los anticuerpos contra la proteína S podrían detectarse después de 4-8 días desde la aparición de los síntomas iniciales. Aunque la proteína N es más pequeña que la proteína S, es altamente inmunogénico, y la ausencia de sitios de glicosilación en él da como resultado en la producción de anticuerpos neutralizantes específicos de N en una etapa temprana de infección aguda (59). IgA, IgG e IgM específicas del SARS-CoV. Los anticuerpos se detectaron después de la aparición de los síntomas en diferentes puntos de tiempo en pacientes infectados. Un nivel persistente de IgG fue detectado durante un período más largo, mientras que los niveles de IgM comenzaron a disminuir después de 3 meses. En un estudio de caso observacional de 16 en pacientes con SARS-CoV-2, se detectó IgG anti-S-RBD en todos los sujetos, mientras que anti-N IgG y anti-S-RBD IgM fueron detectado en 15 pacientes y anti-N IgM en 14 pacientes. Un estudio de cinética de tiempo basado en ELISA para detectar el COVID-19 específico. La respuesta inmune humoral mostró que los pacientes producían anticuerpos IgM e IgG que no reaccionaron de forma cruzada con otros coronavirus humanos excepto SARS-CoV. Anticuerpos IgM e IgA se detectaron 5 días después del inicio de los síntomas iniciales, mientras que se detectó IgG después de 14 días. Otro estudio cinético de la eliminación viral y la detección de anticuerpos se publicó en una preimpresión e informó la presencia de títulos de anticuerpos IgG e IgM más altos en pacientes graves. También observaron que los respondedores débiles para el anticuerpo IgG tuvo un aclaramiento viral más alto que los respondedores fuertes.

Esta observación sugiere que una sólida respuesta de anticuerpos conduce a la gravedad de la enfermedad, mientras que la respuesta débil se asocia con la eliminación de virus. Un estudio de caso sobre pacientes pediátricos informa que 5 de cada 6 niños mostraron una protección humoral respuesta, con anticuerpos neutralizantes IgG e IgM dirigidos las proteínas N y S-RBD del SARS-CoV-2. Estos estudios proponen que el ELISA basado en IgM se puede utilizar para el diagnóstico precoz de pacientes junto con técnicas de qPCR para mejorar la sensibilidad y especificidad de la técnica.

Además de neutralizar los anticuerpos, que son defensivos y útiles, existen numerosos anticuerpos no neutralizantes en el sistema que ayuda a la infección de células inmunes y APC. Los anticuerpos contra el SARS-CoV previamente existentes pueden promover la infección en células que expresan FcR (16). Este ACE2-independiente la vía de entrada viral no da como resultado la replicación viral; más bien, la diseminación viral por macrófagos mejora la inflamación y lesión tisular por activación de células mieloides. Este mecanismo de entrada viral a través de anticuerpos no neutralizantes que resulta en la activación aberrante de las células inmunitarias se denomina ADE (mejora dependiente de anticuerpos) (16, 17). Se ha observado ADE en una serie de infecciones virales, incluidos el SARS y el MERS. En el caso del SARS, se observó que los anticuerpos anti-S eran involucrados en ADE para ganar entrada en células que expresan FcR (24), mientras que, en MERS, un Mab neutralizador (Mersmab1) dirigido a RBD ayudó en la entrada del pseudovirus MERS a través de la vía DPP4 (17). Aunque no hay evidencia clara con respecto a ADE en la infección por SARSCoV-2, aún es necesario considerar todas las probabilidades

en la búsqueda de desarrollar vacunas y regímenes de tratamiento que involucran anticuerpos.

## **Conclusiones**

Considerando la situación actual de más de 8 millones personas infectadas, con ~436.167 muertes al 15 de junio, 2020, hay una necesidad urgente de controlar el SARS-CoV-2 pandemia. La tasa de letalidad del SARS-CoV-2 es inferior a los de otros coronavirus que causaron catástrofes en el pasado, pero la mayor tasa de infectividad lo empeora. Levantamiento el conocimiento de este virus contagioso es una de las muchas formas que se puede prevenir su propagación. Las autoridades gobernantes interesados en todos los países han aprobado directrices y tomó las medidas necesarias para poner en cuarentena a las personas infectadas y romper la cadena de comunidad se extendió. Anticuerpos, vacunas y Los medicamentos desarrollados para coronavirus surgidos previamente podrían

potencialmente se puede utilizar para tratar el SARS-CoV-2. La combinación de varios anticuerpos neutralizantes contra la proteína S podría mejorar la eficacia del aclaramiento viral. Entre varios antivirales y otras moléculas pequeñas aprobadas por la FDA, cloroquina / hidroxiclороquina ha mostrado mejores resultados positivos resultado en pacientes con COVID-19. En los ensayos clínicos, algunos de los medicamentos antivirales combinados como lopinavir + ritonavir y bloqueadores como el bloqueador del receptor de angiotensina que se pensaba ser eficaces, no han logrado curar la enfermedad (22, 26). Citocina

La tormenta es uno de los síntomas de las personas infectadas, se debe intentar la terapia con anticitocinas para TNF e IL-6 para determinar la eficacia de estos anticuerpos en el tratamiento de Infección por SARS-CoV-2. Ensayo clínico ChiCTR2000029765 con tocilizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado contra IL-6 receptor, ha demostrado cierta eficacia, pero esto todavía necesita ser probado en una cohorte más

grande. Con el creciente número de muertes existe una inmensa necesidad de acelerar el desarrollo de kits de diagnóstico rápidos y sensibles y para comenzar ensayos de medicamentos seguros y fácilmente disponibles para reducir el aumento infecciones y muertes relacionadas con COVID-19 para devolver la vida a tiempo.

## Referencias:

- 1) World Health Organization. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020.  
<http://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>  
(Accessed on February 12, 2020).
- 2) Gorbalenya, Alexander E., et al. "The Species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019 n-CoV and naming it SARS-CoV-2." *Nature Microbiology*, 2020. *nature microbiology*, [www.nature.com/naturemicrobiology](http://www.nature.com/naturemicrobiology).
- 3) Meyerowitz, Eric A., and Aaron Richterman. "Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, host, and Environmental Factors." *Annals of Internal Medicine*, vol. 174, no. 1, 2021, pp. 69-79. *ACP Journals*, <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M20-5008>. Accessed 05 04 2021.
- 4) Huang, Chaolin, and Yeming Wang. "Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China." *The Lancet*, vol. 395, no. 10223, 2020, pp. 497-506. *The Lancet*, <https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-67362030183-5/fulltext>. Accessed 05 04 2021.
- 5) Netea, Mihai G., and Evangelos J. Giamarellos-Bourboulis. "Trained Immunity. a tool for Reducing Susceptibility to and the Severity of SARS-CoV-2 Infection." *Cell*, vol. 181, no. 5, 2020, pp. 969-977. *ScienceDirect*, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.042>. Accessed 05 04 2021.
- 6) Li, Fang. "Structure, Function, and Evolution of Coronavirus Spike Proteins." *Annual Review of Virology*, vol. 3, 2016, pp. 237-261. *annual reviews*, <https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-virology-110615-042301>. Accessed 16 04 2021.
- 7) Singh, S. P., Pritam, M., Pandey, B., & Yadav, T. P. (2020). Microstructure, pathophysiology, and potential therapeutics of COVID-19: A comprehensive review. *Journal of Medical Virology*, 93(1), 275-299. <https://doi.org/10.1002/jmv.26254>
- 8) Lee S, Channappaavar R, Kanneganti TD. Coronaviruses: Innate Immunity, Inflammasome Activation, Inflammatory Cell Death, and Cytokines. *Trends Immunol.* 2020 Dec;41(12):1083-1099. doi: 10.1016/j.it.2020.10.005. Epub 2020 Oct 15. PMID: 33153908; PMCID: PMC7561287.
- 9) Tay, M.Z., Poh, C.M., Rénia, L. et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol* 20, 363-374 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8>
- 10) Fei Zhou, MD, and Ting Yu. "Clinical course and risk factor for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study." *The Lancet*, vol. 395, no. 10229, 2020, pp. 1054-1062. *thelancet.com*, [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30566-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30566-3/fulltext). Accessed 24 06 2021.



- 11) INEGI. (2019, Enero). Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018. Instituto Nacional de Salud Pública.  
[https://www.inegi.org.mx/contenidos/programas/ensanut/2018/doc/ensanut\\_2018\\_presentacion\\_resultados.pdf](https://www.inegi.org.mx/contenidos/programas/ensanut/2018/doc/ensanut_2018_presentacion_resultados.pdf)
- 12) Berbudi A, Rahmadika N, Tjahjadi AI, Ruslami R. Type 2 Diabetes and its Impact on the Immune System. *Curr Diabetes Rev.* 2020;16(5):442-449. doi: 10.2174/1573399815666191024085838. PMID: 31657690; PMCID: PMC7475801.
- 13) Milner JJ, Beck MA. The impact of obesity on the immune response to infection. *Proc Nutr Soc.* 2012 May;71(2):298-306. doi: 10.1017/S0029665112000158. Epub 2012 Mar 14. PMID: 22414338; PMCID: PMC4791086.
- 14) Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden DR, Soucy JR, Daneman N. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2020 Dec;26(12):1622-1629. doi: 10.1016/j.cmi.2020.07.016. Epub 2020 Jul 22. PMID: 32711058; PMCID: PMC7832079.
- 15) Bakaletz LO. Viral-bacterial co-infections in the respiratory tract. *Curr Opin Microbiol.* 2017 Feb;35:30-35. doi: 10.1016/j.mib.2016.11.003. Epub 2016 Dec 7. PMID: 27940028; PMCID: PMC7108227.
- 16) Toubiana J, Poirault C, Corsia A, Bajolle F, Fourgeaud J, Angoulvant F, et al. Outbreak of Kawasaki disease in children during COVID-19 pandemic: a prospective observational study in Paris, France. *medRxiv.* (2020) 1-21. doi: 10.1101/2020.05.10.20097394 53.
- 17) Waltuch T, Gill P, Zinns LE, Whitney R, Tokarski J, Tsung JW, et al. Features of COVID-19 post-infectious cytokine release syndrome in children presenting to the emergency department. *Am J Emerg Med.* (2020). doi: 10.1016/j.ajem.2020.05.058. [Epub ahead of print].
- 18) Le Bon A, Tough DF. Links between innate and adaptive immunity via type I interferon. *Curr Opin Immunol.* (2002) 14:432-6. doi: 10.1016/S0952-7915(02)00354-0 55.
- 19) Thiel V, Weber F. Interferon and cytokine responses to SARS coronavirus infection. *Cytokine Growth Factor Rev.* (2008) 19:121-32. doi: 10.1016/j.cytogfr.2008.01.001 56.
- 20) Hu W, Yen YT, Singh S, Kao CL, Wu-Hsieh BA. SARS-CoV regulates immune function-related gene expression in human monocytic cells. *Viral Immunol.* (2012) 25:277-88. doi: 10.1089/vim.2011.0099.
- 21) Tan YJ, Goh PY, Fielding BC, Shen S, Chou CF, Fu JL, et al. Profiles of antibody responses against severe acute respiratory syndrome coronavirus recombinant proteins and their potential use as diagnostic markers. *Clin Diagn Lab Immunol.* (2004) 11:362-71. doi: 10.1128/CDLI.11.2.362-371.2004

- 22) Wu HS, Hsieh YC, Su IJ, Lin TH, Chiu SC, Hsu YF, et al. Early detection of antibodies against various structural proteins of the SARS-associated coronavirus in SARS patients. *J Biomed Sci.* (2004) 11:117- 26. doi: 10.1159/000075294 59.
- 23) Meyer B, Drosten C, Müller MA. Serological assays for emerging coronaviruses : challenges and pitfalls. *Virus Res.* (2014) 194:175- 83. doi: 10.1016/j.virusres.2014.03.018 60.
- 24) Li Gang, Chen Xuejuan AX. Profile of specific antibodies to the SARS-associated coronavirus. *N Engl J Med.* (2003) 349:508-9. doi: 10.1056/NEJM200307313490520 61.
- 25) Ka-fai Li C, Wu H, Yan H, Ma S, Wang L, Zhang M, et al. T cell responses to whole SARS coronavirus in humans. *J Immunol.* (2008) 181:5490- 500. doi: 10.4049/jimmunol.181.8.5490 62. To KK, Tak O, Tsang Y, Leung W, Tam AR, Wu T, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody
- 26) Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang D, Yang F, et al. Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19). *Clin Infect Dis.* (2020) 21:1-8. doi: 10.1093/cid/ciaa310 64.
- 27) Tan W, Lu Y, Zhang J, Wang J, Dan Y, Tan Z, et al. Viral kinetics and antibody responses in patients with COVID-19. *medRxiv.* (2020) 2020.03.24.20042382. doi: 10.1101/2020.03.24.20042382 65.
- 28) Zhang Y, Xu J, Jia R, Yi C, Gu W, Liu P, et al. Protective humoral immunity in SARS-CoV-2 infected pediatric patients. *Cell Mol Immunol.* (2020) 17:2- 4. doi: 10.1038/s41423-020-0438-3 66.
- 29) Iwasaki A, Yang Y. The potential danger of suboptimal antibody responses in COVID-19. *Nat Rev Immunol.* (2020) 20:1-3. doi: 10.1038/s41577-020-0321-6 67.
- 30) Ricke DO, Malone RW. Medical countermeasures analysis of 2019-nCoV and vaccine risks for antibody-dependent enhancement (ADE). Preprint. (2020) 1-24. doi: 10.20944/preprints202003.0138.v1 68.
- 31) Yip M, Leung H, Li P, Cheung C, Dutry I, Li D, et al. Antibody-dependent enhancement of SARS coronavirus infection and its role in the pathogenesis of SARS.
- 32) Hong Kong Med J. (2016) 22:25-31. 69. Wan Y, Shang J, Sun S, Tai W, Chen J, Geng Q, et al. Molecular mechanism for antibody-dependent enhancement of coronavirus entry. *J Virol.* (2020) 94:1-15. doi: 10.1128/JVI.02015-19 70.
- 33) Peeples L. Avoiding pitfalls in the pursuit of a COVID-19 vaccine. *Proc Natl Acad Sci USA.* (2020) 117:4-7. doi: 10.1073/pnas.2005456117 71.
- 34) Liu J, Wu P, Gao F, Qi J, Kawana-Tachikawa A, Xie J, et al. Novel immunodominant peptide presentation strategy: a featured HLA-A\* 2402- restricted cytotoxic t-lymphocyte epitope

stabilized by intrachain hydrogen bonds from severe acute respiratory syndrome coronavirus nucleocapsid protein. *J Virol.* (2010) 84:11849-57. doi: 10.1128/jvi.01464-10 72.

- 35) Keicho N, Itoyama S, Kashiwase K, Phi NC, Long HT, Ha LD, et al. Association of human leukocyte antigen class II alleles with severe acute respiratory syndrome in the Vietnamese population. *Hum Immunol.* (2009) 70:527-31. doi: 10.1016/j.humimm.2009.05.006 73.
- 36) Chen YMA, Liang SY, Shih YP, Chen CY, Lee YM, Chang L, et al. Epidemiological and genetic correlates of severe acute respiratory syndrome coronavirus infection in the hospital with the highest nosocomial infection rate in Taiwan in 2003. *J Clin Microbiol.* (2006) 44:359- 65. doi: 10.1128/JCM.44.2.359-365.2006 74.
- 37) Wang SF, Chen KH, Chen M, Li WY, Chen YJ, Tsao CH, et al. Humanleukocyte antigen class I Cw 1502 and Class II DR 0301 genotypes are associated with resistance to severe acute respiratory syndrome (SARS) infection. *Viral Immunol.* (2011) 24:421-6. doi: 10.1089/vim.2011.0024