



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN**

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

**IDENTIFICACION DE VARIANTES GENÉTICAS EN
IFNAR2 EN PACIENTES FAMILIARES EN PRIMERA
LÍNEA, CON NEUMONÍA POR COVID-19 DEL
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES
RESPIRATORIAS (INER).**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA

EN:

NEUMOLOGÍA

PRESENTA:

DRA. PRISCILA ROMERO VILLASEÑOR

TUTOR:

DRA. IVETTE BUENDÍA ROLDÁN



CIUDAD DE MEXICO, SEPTIEMBRE DEL 2023
CIUDAD DE MÉXICO, SEPTIEMBRE 2023.



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.

SECRETARÍA DE SALUD
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
ISMAEL COSÍO VILLEGAS
NEUMOLOGÍA

Dr. Juan Carlos Vázquez García

Director de Enseñanza
Profesor titular de la Especialidad de Neumología

Dra. María del Carmen Cano Salas

Subdirectora de Enseñanza

Dra. Dayanna Lorelly Álvarez Monter

Jefa del Departamento de Formación de Posgrado

Dra. Ivette Buendía Roldán

Tutora de tesis para obtener el título de Especialista en Neumología

AGRADECIMIENTOS:

En primer lugar le agradezco a Dios, por haberme dado la vida, acompañado a lo largo de mi formación médica, por ser mi luz en mi camino y por darme la sabiduría, fortaleza para alcanzar mis objetivos.

A mis padres y hermano, que siempre me han brindado su apoyo incondicional para poder cumplir todos mis objetivos personales y académicos. Ellos son los que con su cariño me han impulsado siempre a perseguir mis metas y nunca abandonarlas frente a las adversidades.

A mi tutora la Dra. Ivette Buendía, por su dedicación y paciencia, sin sus palabras y correcciones precisas no hubiese podido lograr llegar a esta instancia tan anhelada. Gracias por su guía y todos sus consejos, los llevaré grabados para siempre en la memoria en mi futuro profesional.

A mis compañeros, los cuales muchos de ellos se han convertido en mis amigos, cómplices y hermanos. Gracias por las horas compartidas, los trabajos realizados en conjunto y las historias vividas.

A mis pacientes, lo mucho que día con día me enseñan, regalándome una lección de tenacidad y entereza ante la adversidad, me han ayudado a crecer como persona, a ver la vida y los buenos momentos como un regalo y un don que hay que atesorar.

Al INER, a todo el personal administrativo, de enfermería, médicos adscritos, por las lecciones y el aprendizaje obtenido.

ÍNDICE

RESUMEN	05
INTRODUCCIÓN.....	06
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	10
JUSTIFICACIÓN.....	11
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	12
HIPÓTESIS.....	12
OBJETIVOS.....	12
METODOLOGÍA.....	13
Diseño de estudio.....	13
Definiciones.....	13
Operacionalización de variables.....	13
Universo de estudio	15
✓ Criterios de inclusión.....	15
✓ Criterios de exclusión.....	15
✓ Criterios de eliminación.....	15
Tamaño de muestra.....	15
Unidad de análisis.....	16
Reclutamiento de pacientes.....	16
Extracción y cuantificación de ADN.....	16
Selección de las variantes genéticas.....	17
Genotipificación.....	17
Análisis estadístico.....	17
RESULTADOS.....	18
DISCUSIÓN.....	24
CONCLUSIONES.....	28
BIBLIOGRAFÍA.....	29

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: En la enfermedad por COVID-19 la contribución genética que predispone al contagio y a la gravedad de la enfermedad no ha sido esclarecido del todo. En la actualidad se conoce que algunas variantes genéticas en IFNAR2 se han asociado con un aumento en la gravedad y mortalidad por COVID-19.

OBJETIVO: Identificar variantes genéticas en IFNAR2 asociadas a mayor mortalidad en pacientes con COVID-19 grave que son familiares en línea directa.

METODOLOGÍA: Se realizó un estudio transversal, descriptivo en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, durante el periodo de julio del 2020 a noviembre de 2021. Se recolectaron muestras de sangre periférica y se recabaron datos clínicos del expediente de sujetos con COVID-19 grave familiares en primera línea y sin relación genética. En la evaluación plasmática, se realizó extracción y cuantificación del DNA por micro espectrofotometría, posterior la genotipificación mediante PCR en tiempo real, empleando sondas prediseñadas TaqMan.

RESULTADOS: Analizamos 173 muestras de pacientes con diagnóstico positivo para SARS-CoV-2 por PCR-RT que son familiares en línea directa, con edad promedio de 55 años, predominio del sexo masculino 54%, con un IMC promedio de 30, siendo las principales comorbilidades hipertensión arterial sistémica 35% y Diabetes mellitus tipo 2 33%, que requirieron uso de VMI en 63% y mortalidad de 31%. De los biomarcadores de inflamación y daño endotelial encontramos cifras elevadas de dímero D (2.08 ± 6.6), fibrinógeno (798 ± 1793), troponina (71.4 ± 434) y PCR (14.5 ± 8). No se encontró diferencia estadísticamente significativa en los grupos de sobrevivientes y no sobrevivientes en cuanto a las frecuencias genotípicas y alélicas en IFNAR2, al analizar a nivel de haplotipos, tres de ellos (ATT, GGC y AGT) se encuentran con una frecuencia superior al 20%, sin embargo, no existe asociación estadísticamente significativa entre ambos grupos.

CONCLUSIONES: No se lograron identificar variantes genéticas en IFNAR2 asociadas a mayor mortalidad en pacientes con COVID-19 grave que son familiares en línea directa.

INTRODUCCIÓN

La COVID-19 es una enfermedad pulmonar causada por la infección del virus SARS-CoV-2, descubierto en diciembre de 2019 en Wuhan, Hubei provincia de China; fue declarada pandemia por la OMS en enero de 2020. A principios de junio del presente año ha ocasionado 3,730,776 muertes y 173,378,250 infectados alrededor del mundo. ⁽¹⁾

Cuando una persona es infectada por SARS-CoV-2, existe un período de incubación que comprende entre 4.5 a 5.8 días. Posteriormente (1-3 días) inicia la fase pre-sintomática; durante esta, ocurre la replicación del virus. Entre las semanas 2 a 4 se presenta la fase sintomática, en esta hay activación de células de la respuesta inmunológica y liberación de citocinas proinflamatorias ⁽²⁾; dicha fase corresponde a presentaciones leves de la COVID-19, estas suelen ser más comunes en niños, adolescentes y adultos jóvenes ⁽³⁾.

Entre los síntomas más frecuentes se presenta fiebre y tos, la cual puede ser seca o productiva y ocasionalmente se puede acompañar de hemoptisis; la fatiga también suele ser una manifestación común, mientras que mialgia y cefalea solo se presentan entre el 10% y 20% de los casos. ⁽⁴⁾

Por último, se presenta la fase post-sintomática, prolongada o de recuperación (entre las 2 a 8 semanas); sin embargo, algunos pacientes padecen diversas complicaciones que los conduce a un estado grave a crítico incluyendo la muerte, debido a la exacerbación de la respuesta inmunitaria⁽⁵⁾. Se ha observado que los hombres, adultos mayores de 65 años y personas con condiciones crónicas como hipertensión arterial, dislipemia, obesidad y diabetes, tienen mayor probabilidad de progresar a estos estados de la COVID-19. ⁽⁶⁾

Entre las complicaciones más comunes se encuentra la neumonía, que puede progresar hasta la presentación del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SIRA) ⁽⁷⁾. El SIRA es un indicativo de hipoxemia y se clasifica con el cociente de presión parcial de oxígeno (PaO_2) /fracción inspirada de oxígeno (FiO_2); en pacientes con SIRA leve el PaO_2/FiO_2 se encuentra entre >200 a ≤ 300 mmHg; para moderados >100 mmHg $PaO_2/FiO_2 \leq 200$ mmHg y en severo $PaO_2/FiO_2 \leq$

100 mmHg. En la COVID-19, los pacientes con enfermedad moderada poseen valores de saturación periférica capilar de oxígeno $\geq 90\%$, mientras que en la enfermedad grave con neumonía severa es $< 90\%$. ^(8,9)

En México un estudio realizado en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” en 100 pacientes COVID-19 hospitalizados con soporte respiratorio (ventilación mecánica invasiva), reportaron que presentaban múltiples comorbilidades como obesidad (36%), diabetes (26%), hipertensión (20%) y enfermedad renal crónica o enfermedad renal en etapa terminal (10%), así como SIRA severo ($PaO_2/FiO_2 < 100$) y el 65.2% de los pacientes fallecieron. Por lo que la presentación de SIRA severo es una complicación común en los pacientes hospitalizados graves y que requieren de ventilación mecánica invasiva (VMI). ⁽¹⁰⁾

Otro estudio realizado en 102 pacientes, divididos en dos grupos de acuerdo con la edad en adultos jóvenes (27-33 años) y adultos de más de 35 años (41-52 años), presentaron múltiples comorbilidades como sobrepeso (44.11%), obesidad (42.15%), diabetes (12.74%), hipertensión arterial sistémica (6.86%) y tabaquismo (29.41%). Estos pacientes fueron clasificados por el grado de severidad de la COVID-19 que presentaban y encontraron que, al momento del ingreso hospitalario en el grupo de pacientes jóvenes, el 27.5% presentaban estado leve; 45% moderado y el 27.5% un estado grave/crítico; desafortunadamente, el 15% falleció. En cuanto al grupo de adultos mayores de 35 años el 10% presentaba estado leve; 37% moderado y el 53% un estado grave/crítico; el 45% de estos pacientes fallecieron. Lo que muestra en este estudio, que los pacientes de edad avanzada tuvieron peor pronóstico de la COVID-19. ⁽¹¹⁾

Si bien la edad, género y la presentación de múltiples comorbilidades han sido asociados con la progresión de la enfermedad, aún se desconocen otros factores que podrían interferir con dicha patología, tal es el caso de los factores genéticos. Múltiples estudios han demostrado que existe susceptibilidad genética para padecer enfermedades crónicas e infecciones.

La susceptibilidad genética a padecer enfermedades o bien infecciones se debe en parte, a la variación que existe en el genoma humano. Los estudios de asociación genética y COVID-19, se enfocan principalmente con el desarrollo de la respuesta del huésped ante la infección ⁽¹²⁾, ya que, en muchas infecciones humanas, incluyendo la ocasionada por SARS-CoV-2, solo una proporción de individuos expuestos desarrollan la enfermedad o presentan gravedad clínica. ⁽¹³⁾

El estudio de asociación de genoma completo más grande en la COVID-19, incluyó a 1,980 pacientes con COVID-19 grave, definida como insuficiencia respiratoria; fue llevada a cabo en siete hospitales de centros italianos y españoles. En estas poblaciones, identificaron un grupo de genes ubicados en 3p21.31 asociados a riesgo de presentar COVID-19 con insuficiencia respiratoria; este hallazgo confirmó una posible participación del sistema de grupo sanguíneo ABO. ^(12, 14)

La Iniciativa de Genética del Huésped COVID-19 (HGI) publicó un conjunto de datos donde la región 3p21.31 del cromosoma 3 estaba significativamente asociada con COVID-19 grave. La variante de riesgo en esta región confiere un odds ratio para requerir hospitalización de 1.6 (intervalo de confianza del 95 %, 1.42–1.79).⁽¹⁴⁾

Por otro lado, los GWAS han permitido identificar variantes asociadas a la susceptibilidad o riesgo de progresión de la gravedad de COVID-19;⁽¹²⁾ Estas variaciones genéticas corresponden a genes cuyos transcritos participan en la respuesta inmunológica o cumplen funciones cruciales a nivel de los pulmones.⁽¹⁵⁾ La presencia de polimorfismos en los genes que codifican para citocinas, pueden afectar el nivel de transcripción de los genes. Diferentes grupos han reportado variaciones en los genes que codifican IL-6, IL-6R, IL-10, IL-17A, IL-17F asociados a COVID-19. Entre los más relevantes se encuentra el polimorfismo en *IL6*, que comprende los nucleótidos G/C, en la posición -174 (rs1800795); ⁽¹⁶⁾ En varias cohortes de pacientes asiáticos con COVID-19 se ha encontrado que el alelo G de rs1800795 actúa como factor protector. Por otro lado, el polimorfismo rs1800896 (A) del gen *IL10* se ha correlacionado negativamente con la tasa de mortalidad de COVID-19. ⁽¹⁷⁾

De las proteínas de mayor relevancia por su participación en las infecciones virales se encuentra la subunidad 2 del receptor de interferón alfa y beta (IFNAR2). El gen *IFNAR2* se encuentra en el cromosoma 21; a nivel de proteína tras la unión con su ligando, se activa al receptor y estimula la vía JAK-STAT. ⁽¹⁸⁾ El polimorfismo en *IFNAR2* rs2236757 A/G se ha encontrado con mayor frecuencia en Latinoamérica y Europa, asociados a un aumento en la expresión de la correspondiente proteína, lo cual disminuye la posibilidad de desarrollar COVID-19 grave. ⁽¹⁹⁾

Además del GWAS, existen otras estrategias genéticas que evalúan a nivel de gen candidato; esta se puede emplear en estudios de casos y controles no relacionados biológicamente o bien estudios basados en familia (FABT), donde se analizan solamente los casos de individuos afectados y sus parientes relacionados biológicamente. En este tipo de estudio se estima la frecuencia con la cual un alelo es transmitido a la descendencia. ⁽²⁰⁾

Entre las pruebas genéticas aplicadas en el estudio de las familias se encuentra el test de desequilibrio de la transmisión (TDT), fue propuesto por Spielman, McGinnis y Ewens (1993) como una prueba de asociación basada en la familia para la presencia de ligamiento genético entre un marcador genético y un rasgo. Una especificidad del TDT es que puede identificar el enlace genético solo en presencia de una asociación genética. Si bien la asociación genética puede ser causada por la estructura de la población, el enlace genético no se verá afectado, lo que hace que la TDT sea robusta a la presencia de la estructura de la población. ⁽²¹⁾ Mediante esta herramienta de análisis, se estima la transmisión excesiva de un alelo de padres heterocigotos a los descendientes afectados, si la frecuencia del alelo transmitido muestra significancia estadística, se dice que está asociado con la enfermedad. ⁽²²⁾ Cabe destacar que este tipo de estudios no se ha realizado en familias con COVID-19 por costos y logística.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La pandemia de la COVID-19 es un problema de salud pública a nivel mundial. La naturaleza de la contribución genética que predispone a favorecer la infección viral o bien, padecer la enfermedad en estadios graves es motivo de estudio y constituye un problema no resuelto, aunque también se ha descrito factores de riesgo asociados a COVID-19 (edad, sexo y comorbilidades), hasta la fecha no son suficientes para explicar la amplia variabilidad clínica en la que se presenta la patología.

En nuestro país, en los inicios de la pandemia, podían encontrarse familias completas con COVID-19 grave; lo cual refuerza la susceptibilidad genética para presentar dicha patología. En población mestiza mexicana se desconoce si existen factores de riesgo genéticos asociados a presentar la enfermedad en estadios graves en familiares relacionados biológicamente en comparación con pacientes con COVID-19 no relacionados biológicamente.

JUSTIFICACIÓN

En Europa se han reportado diversos estudios, realizando análisis de asociación de genoma completo en sujetos no relacionados que han ayudado a identificar variantes genéticas que se asocian a manifestaciones de mayor gravedad de la COVID-19. Por lo cual es claro, que la genética contribuye a la predisposición de los sujetos infectados por SARS-CoV-2 a desarrollar las formas graves de la COVID-19, sin embargo en población mexicana se desconocen las variantes genéticas asociadas a riesgo de padecer COVID-19 grave en pacientes relacionados biológicamente.

Por la información que existe del polimorfismo en *IFNAR2* rs2236757 A/G, que se ha encontrado con mayor frecuencia en Latinoamérica, es de nuestro interés evaluar diferentes variantes genéticas de *IFNAR2* en pacientes del INER, con COVID-19 grave relacionados biológicamente.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existen variantes genéticas en *IFNAR2* asociadas con mayor riesgo de mortalidad en pacientes familiares en línea directa con COVID-19 grave?

HIPÓTESIS

En pacientes familiares en línea directa existen variantes genéticas en *IFNAR2* que predisponen a mortalidad en COVID-19 grave.

OBJETIVOS

- General: Identificar variantes genéticas en *IFNAR2* asociadas a mayor mortalidad en pacientes con COVID-19 grave que son familiares en línea directa.
- Secundarios:
 - Comparar las características demográficas y la evolución clínica de pacientes familiares en línea directa y pacientes no relacionados biológicamente con diagnóstico de COVID-19 grave.
 - Mediante el análisis de TDT evaluar la asociación de variantes en *IFNAR2* en familiares.
 - Comparar las variantes genéticas en *IFNAR2* en pacientes con COVID-19 grave en el grupo de familiares con el grupo de pacientes no relacionados previamente reportados en la literatura.

METODOLOGÍA

Diseño de estudio

Transversal, descriptivo.

Definiciones

Paciente grave con COVID-19: Paciente con SIRA por COVID-19.

Paciente crítico con COVID-19: Paciente con SIRA por COVID-19 y uso de VMI.

Operacionalización de variables

Dimensiones	Indicadores	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable
Características demográficas	Sexo	Sexo biológico	Masculino Femenino	Categórica Nominal Dicotómica Independiente
	Edad	Años cumplidos	Tiempo que una persona ha vivido	Cuantitativa Discreta Independiente
	Enfermedades crónico-degenerativas	Presencia de otras comorbilidades	Diabetes Hipertensión arterial sistémica Obesidad	Categórica Nominal Dicotómica Independiente
	Consumo de tabaco	Consumo de >100 cigarros en su vida	Si No	Categórica Nominal Dicotómica Independiente
	Índice tabáquico	Numero de cigarrillos consumidos al día multiplicado por número de años fumando, dividido por la constante de 20		Cuantitativa Continua Independiente
	Variante de un solo nucleótido	Cambio en la secuencia de un		Categórica Politómica

		solo nucleótido.		
Características clínicas	Días de síntomas de la COVID-19	Número de días desde el inicio de la aparición de síntomas previos a la hospitalización		Cuantitativa Continua Independiente
	PaO ₂ /FiO ₂ al ingreso	Relación entre la PaO ₂ y la FiO ₂ al ingreso de la hospitalización	Expresado en mmHg	Cuantitativa Continua Independiente
	SIRA	De acuerdo con los criterios de Berlín 2012.	Si No	Categórica Nominal Dicotómica Independiente
	Grado de SIRA	De acuerdo con los criterios de Berlín clasificación con respecto a la relación PaO ₂ /FiO ₂	Leve Moderado Grave	Categórica Ordinal Independiente
	Días de VMI	Número de días que se requirió ventilación mecánica invasiva		Cuantitativa continua Independiente
	Días de hospitalización	Número de días ingresado en hospitalización hasta su desenlace		Cuantitativa continua Independiente
Pruebas de laboratorio	Plaquetas Linfocitos Leucocitos DHL Dímero D Troponina Procalcitonina PCR Fibrinógeno		Cantidad sérica	Cuantitativa continua Independiente
Desenlace	Mortalidad		Si No	Categórica Nominal Dicotómica Dependiente

	Gravedad	Requerimiento de ventilación mecánica invasiva	Si No	Categoría Nominal Dicotómica Dependiente
SIRA: síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, VMI: ventilación mecánica invasiva, DHL: deshidrogenasa láctica, PCR: proteína C reactiva.				

Universo de estudio

Pacientes con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda por COVID-19 hospitalizados en el INER familiares en línea directa y pacientes no relacionados biológicamente.

Aprobación del comité de bioética B11-23 por el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas.

● Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico de neumonía por COVID-19 (Prueba PCR-RT positiva para SARS-CoV-2) que sean familiares en línea directa.
- Pacientes con diagnóstico de neumonía por COVID-19 (Prueba PCR-RT positiva para SARS-CoV-2) no relacionados biológicamente.

● Criterios de exclusión

- Pacientes con diagnóstico diferente al de neumonía por COVID-19.
- Pacientes menores de edad.

● Criterios de eliminación

- Muestra biológica insuficiente
- Muestra biológica de mala calidad analítica
- Datos en el expediente clínico incompletos

Tamaño de muestra

A conveniencia de acuerdo a las familias que se identificaron y que se pudo obtener muestra biológica.

Unidad de análisis

- Laboratorio traslacional en envejecimiento y fibrosis pulmonar, INER.
- Laboratorio HLA, INER.

Reclutamiento de participantes

Aquellos pacientes que ingresaron al INER con neumonía por COVID-19 durante el periodo de julio de 2020 a noviembre de 2021, fueron invitados a participar de forma voluntaria, bajo la firma del consentimiento informado previamente aprobado. Se tomó una muestra de sangre periférica del antebrazo en un tubo con EDTA como anticoagulante. Los datos demográficos, clínicos y de pruebas de laboratorio se recolectaron del expediente clínico de cada paciente y se realizó una base de datos en Excel.

Extracción y cuantificación del ADN

Se realizó la extracción del material genético de las muestras sanguíneas utilizando el kit BDtract™ (Maxim Biotech Inc, San Francisco CA, USA) y con base a la NOM-087-ECOL-SSA1-2002 sobre el manejo de residuos peligrosos biológico-infecciosos (RPBI), que establece la clasificación y las especificaciones para el manejo adecuado de los mismos, así como el Manual de bioseguridad de laboratorio, 4ª edición y sus anexos (WHO, 2020) sobre el uso del equipo de protección personal (EPP) y las especificaciones sobre las instalaciones para la realización de este procedimiento.

La cuantificación del ADN se realizó por micro espectrofotometría de absorción de luz ultravioleta a 260 nm de longitud de onda en un Nanodrop 2000 de la marca ThermoFisher, para evaluar la pureza de la muestra se obtuvo el cociente 260/280; se consideraron muestras libres de contaminantes cuando dicha relación se encontraba entre 1.7-2.0. Posteriormente se realizó el ajuste del ADN con amortiguador Tris-EDTA para tener una concentración de 15ng/μL de cada muestra.

Selección de las variantes genéticas de interés

Mediante una búsqueda en la literatura, y empleando la estrategia de gen candidato, fueron seleccionadas las variantes rs2834158, rs3153 y rs1051393 ubicadas en el gen *IFNAR2* el cual codifica para una proteína de membrana de tipo I que forma una de las dos cadenas del receptor de interferones alfa y beta; la proteína pertenece a la familia de receptores de citoquinas tipo II. Estas variantes previamente se han asociado a formas graves de la COVID-19 en población no relacionada biológicamente; sin embargo, en pacientes relacionados biológicamente esta asociación no ha sido explorada.

Genotipificación

Para la PCR en tiempo real se realizó en el termociclador StepOne de la marca Thermofisher empleando sondas prediseñadas TaqMan. La asignación de genotipos se realizó mediante discriminación alélica, adicionalmente fueron incluidos 4 controles sin templado (controles de contaminación) por cada placa de genotipificación y el 1% de las muestras incluidas en el estudio fueron genotipificadas por duplicado como control de asignación de alelos.

Análisis estadístico

Mediante estadística descriptiva las variables categóricas se expresaron en frecuencias y porcentajes. Las variables continuas se analizaron utilizando valores de media y desviación estándar, o bien, mediana y valores mínimo a máximo. Las variables cuantitativas de acuerdo con su distribución se compararon mediante la prueba T de Student o mediante la prueba U de Mann-Whitney. Las variables categóricas se compararon mediante prueba de Chi-cuadrada. Las correlaciones de las variables cuantitativas se realizaron mediante correlación de Spearman o Pearson según la distribución de los datos. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$

Las variantes genéticas del grupo de familiares relacionados en línea directa, serán evaluadas mediante TDT (Haploview 4.2). La comparación entre el grupo de familias y no relacionados se realizará evaluando los genotipos y alelos en tablas de contingencia de 2X2 o 2X3 (EpiDat 3.1).

RESULTADOS

Fueron incluidos 452 pacientes con diagnóstico positivo para SARS-CoV-2 por PCR-RT y presencia de SIRA; de estos 173 formaban el grupo de familiares en línea directa (n=173) y 279 del grupo de los no relacionados.

El grupo de familiares tuvo una edad promedio de 55 años, hubo predominio del sexo masculino 54%, con un IMC promedio 30 kg/m². Las principales comorbilidades fueron diabetes mellitus tipo 2 en 33% e hipertensión arterial sistémica en 35%. Presentando tabaquismo positivo en el 25% de la población con un IT promedio de 2.1 paquetes/año. El grupo de enfermos no relacionados biológicamente tuvo una edad promedio de 56 años, predominio del sexo masculino (69%), el IMC fue de 29.9 kg/m² y el 33% de ellos fumaba con un IT promedio de 4.1 paquetes año. Entre ambos grupos de estudio hubo diferencia significativa en sexo, tabaquismo y presencia de hipertensión arterial (tabla 1).

TABLA 1. características demográficas

VARIABLE	FAMILIAS (n=173)	NO RELACIONADOS (n=279)	p
Edad (años)	55 ± 14	56 ± 14	0.280
Sexo masculino (%)	93 (54)	191 (69)	0.001
IMC (kg/m ²)	30 ± 5	29.9 ± 5	0.090
Tabaquismo (%)	44 (25)	93 (33)	0.040
IT (Paquetes/año)	2.1 ± 6	4.1 ± 11	0.060
Diabetes Mellitus 2 (%)	57 (33)	72 (26)	0.060
HAS (%)	60 (35)	72 (26)	0.030

IMC: índice de masa corporal, IT: índice tabáquico; HAS: Hipertensión arterial sistémica

Entre los grupos analizados hubo diferencias estadísticamente significativas en los días de inicio de síntomas, siendo menor en el grupo de familias en comparación con los pacientes no relacionados (9.8 vs. 10.8 días, p=0.030). Los días de hospitalización, requerimiento de VMI y motivo de egreso no presentaron diferencias estadísticamente significativas (tabla 2).

El número de días que el grupo de familiares requirió VMI tuvo diferencia significativamente estadística con respecto al grupo de no relacionados (10 ± 12 vs. 13 ± 14 días respectivamente, p=0.023).

Tabla 2. Características clínicas y desenlace

VARIABLE	FAMILIAS (n=173)	NO RELACIONADOS (n=279)	p
Días de inicio de síntomas	9.8 ± 5	10.8 ± 5	0.030
Fiebre, n (%)	118 (69)	188 (67)	0.470
Tos, n (%)	109 (63)	179 (64)	0.440
Disnea, n (%)	123 (71)	195 (70)	0.430
Mialgia, n (%)	117 (68)	159 (57)	0.010
Artralgias, n (%)	111 (64)	146 (52)	0.008
Cefalea, n (%)	77 (44)	117 (41)	0.330
Rinorrea, n (%)	25 (14)	44 (16)	0.400
Odinofagia, n (%)	54 (31)	64 (23)	0.030
PaO ₂ /FiO ₂ de ingreso	156.4 ± 69	152.7 ± 66	0.520
Días de hospitalización	19.3 ± 14	19.5 ± 14	0.640
VMI, n (%)	109 (63)	182 (65)	0.350
Motivo de egreso (%)	Mejoría 119 (69) Defunción 53 (31)	Mejoría 166 (63.5) Defunción 101 (36.5)	0.130

VMI: ventilación mecánica invasiva, PaO₂/FiO₂: presión arterial de oxígeno / fracción inspirada de oxígeno.

En el grupo de familias al ingreso al hospital tuvieron en promedio $10 \times 10^3/\text{mm}^3$ leucocitos; $0.82 \times 10^3/\text{mm}^3$ linfocitos; $267 \times 10^3/\text{mm}^3$ plaquetas; 435 UI/L de deshidrogenasa láctica; 2.08 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de dímero D; 71.4 pg/mL de troponina; 798 mg/dL de fibrinógeno; 0.54 ng/dL de procalcitonina y 14.5 mg/dL de proteína C reactiva. De estos parámetros el dímero D y troponina estuvieron en menor concentración en el grupo de familiares con respecto a los pacientes no relacionados y tuvieron diferencia estadísticamente significativa (tabla 3).

Tabla 3. Parámetros de laboratorio al ingreso al hospital

VARIABLE	FAMILIAS (n=173)	NO RELACIONADOS (n=279)	p
----------	---------------------	----------------------------	---

Leucocitos ($10^3/\text{mm}^3$)	10.0 ± 4	11.8 ± 5	0.46
Linfocitos ($10^3/\text{mm}^3$)	0.82 ± 0.7	0.91 ± 0.6	0.11
Plaquetas ($10^3/\text{mm}^3$)	267.3 ± 105	270.1 ± 110	0.76
DHL (UI/L)	435.5 ± 159	487.2 ± 247	0.08
Dímero D ($\mu\text{g/ml}$)	2.08 ± 6.6	3.69 ± 9.3	<0.0001
Troponina (pg/mL)	71.4 ± 434	161.9 ± 1030	<0.0001
Procalcitonina (ng/dL)	0.54 ± 1	0.97 ± 3	0.34
Fibrinógeno (mg/dL)	798 ± 1793	633.8 ± 193	0.10
PCR (mg/dL)	14.5 ± 8	16.7 ± 10	0.14

DHL: deshidrogenasa láctica, PCR: proteína C reactiva

Para la evaluación de variantes genéticas asociadas a mortalidad, el grupo de familias fue dividido entre sobrevivientes y no sobrevivientes; Obteniendo una población bastante homogénea en ambos grupos, en donde se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la edad, presentando mayor edad el grupo de no sobrevivientes 63 ± 13 años, así como un mayor porcentaje de requerimiento de VMI 84%. (tabla 4).

Tabla 4. Datos demográficos y clínicos de los pacientes con COVID-19 grave relacionados en línea directa.

VARIABLES	SOBREVIVIENTES (n=108)	NO SOBREVIVIENTES (n=45)	p
Edad (años)	52 ± 12	63 ± 13	<0.0002
Sexo masculino (%)	59 (54)	22 (49)	0.594
IMC (kg/m^2)	30 ± 5	30 ± 6	0.984
Diabetes Mellitus 2 (%)	34 (31)	17 (38)	0.458
HAS (%)	35 (32)	19 (42)	0.269
Días de inicio de síntomas	10 ± 4	9 ± 6	0.065
Fiebre, n (%)	78 (72)	24 (53)	0.037
Tos, n (%)	75 (69)	24 (53)	0.065
Disnea, n (%)	79 (73)	30 (67)	0.438
Mialgia, n (%)	73 (67)	28 (62)	0.575
Artralgias, n (%)	68 (63)	28 (62)	1
Días de hospitalización	17 ± 14	22 ± 12	0.002

PaO ₂ /FiO ₂ de ingreso	167 ± 74	142 ± 59	0.065
VMI, n (%)	56 (52)	38 (84)	<0.0001

VMI: ventilación mecánica no invasiva, HAS: hipertensión arterial sistémica, IMC: índice de masa corporal.

Para el análisis de asociación genética, del grupo de familias, 21 pacientes fueron excluidos del análisis por no contar con una muestra biológica de calidad analítica. Al comparar aquellos pacientes que fallecieron y los que sobrevivieron no hubo diferencia estadísticamente significativa en cuanto a las frecuencias genotípicas y alélicas (tabla 5).

Tabla 5. Análisis de genotipos y alelos en *IFNAR2* en el grupo de pacientes relacionados en línea directa

GENOTIPOS/ ALELOS	SOBREVIVIENTES (n=108)	NO- SOBREVIVIENTES (n=45)	p	OR(IC, 95%)
rs3153				
AA	43 (39.8)	20(44.4)		1
AG	44 (40.7)	17 (37.7)	0.63	0.8(0.3-1.7)
GG	21 (19.4)	8 (17.7)		0.8(0.3-2.1)
A	130 (60.1)	57 (63.3)	0.69	1
G	86 (39.8)	33 (36.6)		1.0(0.8-1.2)
rs2834158				
TT	41 (37.9)	21 (46.6)		1
TC	49(45.3)	20 (44.4)	0.18	1.2(0.5-2.6)
CC	18(16.6)	4 (8.8)		2.3(0.6-7.6)
T	131 (60)	62 (68.8)	0.19	1
C	85 (78)	28 (31.3)		1.4(0.8-2.4)
rs1051393				
GG	37 (34.2)	17 (37.7)		1
GT	43 (39.8)	19 (42.2)	0.48	0.9(0.4-2.1)
TT	28 (25.9)	9 (2)		0.6(0.2-1.8)
G	117 (54.1)	53(58.8)	0.52	1

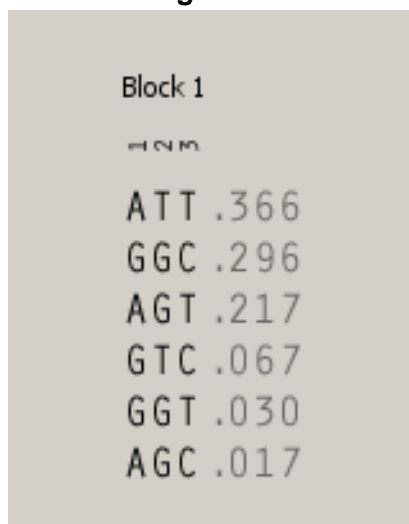
T 99 (45.8) 37(41.1) 1.2(0.7-1.9)

Al analizar a nivel de haplotipos en el grupo de pacientes familiares en línea directa, tres de ellos (ATT, GGC y AGT) se encuentran con una frecuencia superior al 20% en la población analizada (figura 1); sin embargo, no existe asociación estadísticamente significativa (tabla 6).

Tabla 6. Análisis de haplotipos en el grupo de pacientes relacionados biológicamente

Haplotipos	FH (%) Sobrevivientes	FH (%) No-sobrevivientes	p
ATT	44.0	36.5	0.827
GGC	44.0	29.5	0.654
AGT	5.9	21.8	0.587
GTC	5.9	6.7	0.964
GGT	0.1	3.1	0.807
AGC	0.0	1.7	0.852

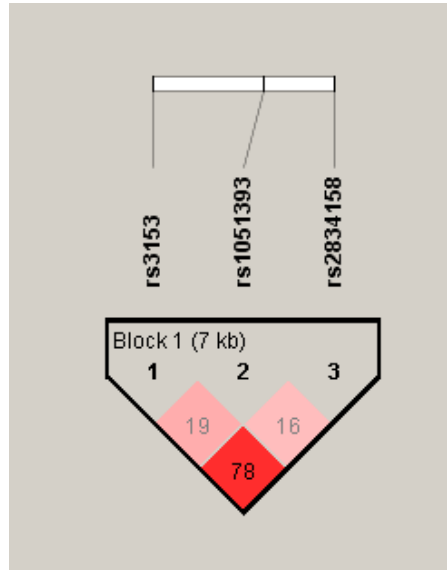
Figura 1. Haplotipos *IFNAR2* en la población de pacientes relacionados biológicamente



En esta figura obtenida de Haploview, se muestra el análisis a nivel de haplotipos observando una frecuencia mayor al 20% en ATT, GGC y AGT.

Entre las variantes ubicadas en *IFNAR2*, en el grupo de pacientes relacionados biológicamente, no existe alto desequilibrio de ligamiento (< 80 %) (figura 2).

Figura 2. Bloque de haplotipos formado por las variantes genéticas en *IFNAR2* comparando el grupo de fallecidos con sobrevivientes.



En esta figura obtenida de Haploview, se muestra valor de r^2

DISCUSIÓN

En la pandemia por COVID-19, la búsqueda de respuestas sobre los factores de predisposición genética familiar del SARS-CoV-2, han propiciado el inicio de nuevas líneas de investigación que puedan ayudar a dilucidar dichos factores.

Se han descrito en diversas cohortes de múltiples países los factores de riesgo para complicaciones graves de COVID-19, en una cohorte de población mexicana que incluía 10.347.746 individuos, se analizó la información correspondiente a las tres grandes olas epidemiológicas: La edad por encima de 65 años ha sido señalada como un factor importante que contribuye al riesgo de hospitalización y defunción por COVID-19,⁽²³⁾ varios estudios, incluyendo el nuestro, confirman este hallazgo en población mexicana, mientras que la prevalencia de diabetes, HAS, DM2 y EPOC aumenta significativamente con la edad y, por lo tanto, el OR para complicaciones graves y defunción aumenta con la edad ⁽²⁴⁾. Otro estudio ⁽²⁵⁾ realizado en población mexicana, incluyó 300 sujetos con diagnóstico de COVID-19 con requerimiento de ventilación mecánica invasiva en donde la edad media fue de 59 años y el 76% de ellos presentaba comorbilidades, siendo las más frecuentes diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica y obesidad. Solo el 6% presentaba tabaquismo positivo. En nuestro estudio la población de familiares en primera línea con neumonía por COVID-19 la edad promedio fue de 55 años de edad, predominio de sexo masculino, siendo las comorbilidades más prevalentes diabetes mellitus tipo 2 en un 33% e hipertensión arterial sistémica en 35%. El 25% presentaba tabaquismo positivo.

Este estudio realizado en los principales centros de referencia de México, que incluyó 300 sujetos con diagnóstico de COVID-19, los pacientes que requirieron ventilación mecánica invasiva a su ingreso los síntomas más frecuentes al ingreso fueron disnea (57%), tos (52%) y mialgias (34%), de los 300 sujetos el 67% requirió ventilación mecánica invasiva durante su estancia intrahospitalaria, de los cuales el 58% presento una estancia intrahospitalaria mayor a 7 días, presentando una mortalidad del 92% en pacientes con ventilación mecánica invasiva. ⁽²⁵⁾ En el siguiente estudio realizado en Turquía, ⁽²⁶⁾ incluyó a 1506 sujetos con diagnóstico de COVID-19, de los cuales el 92% presentaba síntomas

al momento del ingreso hospitalario, siendo el más frecuente la tos presentándose en el 89% de los sujetos, teniendo una estancia intrahospitalaria media de 13 días, ingresando a unidad de cuidados intensivos solo el 3.1%, teniendo una mortalidad de 1.6%. La frecuencia de tos, fiebre, disnea y malestar general como síntomas iniciales en pacientes con COVID-19 con prueba PCR positiva fueron significativamente mayores entre los pacientes con una enfermedad crónica que en el resto de pacientes. Un estudio realizado en Chile,⁽²⁷⁾ se incluyeron 152 pacientes con diagnóstico de COVID-19 que requirieron estancia en unidad de cuidados intensivos y ventilación mecánica invasiva, presentaron una mortalidad del 24% de los sujetos. En argentina,⁽²⁸⁾ se analizaron 47 sujetos de 31 unidades de cuidados intensivos con diagnóstico de COVID-19 y ventilación mecánica invasiva, presentaban una mediana de 160 en PaO₂/FiO₂ al ingreso hospitalario, obteniendo una mortalidad del 67%. En nuestro estudio la población de familiares en primera línea con neumonía por COVID 19, el 100% de los sujetos se encontraba con síntomas al ingreso hospitalario, siendo los más frecuentes: disnea (71%), fiebre (69%), mialgias (68%), artralgias (64%) y tos (63%), siendo similar a las cohortes anteriormente descritas. Teniendo una PaO₂/FiO₂ de ingreso media de 156, predominando SIRA moderado en el 46% de los sujetos. El 63% requirió ventilación mecánica invasiva, con una media de 10 días de requerimiento de esta última, siendo la primera similar a la cohorte mexicana anteriormente descrita. La mortalidad se encontró en el 31% de los sujetos, siendo esta menor a la cohorte Mexicana y Argentina anteriormente descrita y mayor que la cohorte descrita en Chile.

En un estudio realizado en España,⁽²⁹⁾ en 7915 sujetos con diagnóstico de COVID-19, en donde se analizó los días de inicio de síntomas hasta el ingreso hospitalario como un factor pronóstico, reportaron que la necesidad de hospitalización precoz definido como <5 días de inicio de síntomas hasta el ingreso hospitalario, confiere un mayor riesgo de mortalidad. En nuestro estudio la población de familiares en primera línea con neumonía por COVID-19, los días de inicio de síntomas hasta el ingreso hospitalario fue una media de 9.8 días.

En un metaanálisis, se analizaron 19 artículos, con respecto a los hallazgos de laboratorio los resultados más prevalentes fueron: el aumento de las cifras de

proteína C reactiva, LDH, y velocidad de sedimentación globular, así como disminución en la cifra de linfocitos. ⁽³⁰⁾ Otro metaanálisis nos indica que se encontraron una elevada cifra de procalcitonina, marcadores de lesión miocárdica, leucocitos, dímero D, proteína C reactiva, deshidrogenasa láctica, albumina y creatinina, así como disminución en los valores de linfocitos y plaquetas.⁽²⁴⁾ En nuestro estudio la población de familiares en primera línea con neumonía por COVID-19, se encontraron marcadores de lesión miocárdica y de inflamación elevados como la troponina con una media de 71.4 pg/mL, la PCR con una media de 14.5 mg/dL y fibrinógeno con una media de 798 mg/dL.

En COVID-19, el gen *IFNAR2* (interferón alfa y beta receptor subunidad 2) se ha asociado con la gravedad de la enfermedad, las investigaciones que incluyen variantes genéticas en *IFNAR2* son limitadas, un estudio de asociación genómica de GenOMICC (Genetics Of Mortality In Critical Care) que incluyó 2,244 pacientes críticos con COVID-19 de 208 unidades de cuidados intensivos del Reino Unido, informó que la variante rs2236757 en *IFNAR2* está asociada con enfermedades críticas entre las personas con dicha patología. ⁽³²⁾

Asimismo, otros estudios que utilizan diferentes metodologías han identificado a *IFNAR2* como un gen asociado a gravedad de COVID-19. Uno de ellos, realizado en 2021 en pacientes con infección grave por COVID-19, en donde se encontraron portadores de variantes poco frecuentes en el exón 9 de *IFNAR2* (rs2229207 y rs151272128) cuyos portadores del alelo menor tenían mayor riesgo de padecer COVID-19 grave. ⁽³³⁾

Otro estudio donde se incluyeron 1,202 pacientes hospitalizados por COVID-19, realizado en población mexicana⁽³⁴⁾ con el objetivo de evaluar la asociación de los SNV *IFNAR2* (rs2236757, rs1051393, rs3153, rs2834158 y rs2229207) con la mortalidad por COVID-19 y evaluar si había una relación entre las variantes genéticas y los niveles de la proteína soluble (sIFNAR2) en sujetos hospitalizados con COVID-19 grave, concluyó que las variantes rs2236757, rs3153, rs1051393 y rs2834158 se asociaron con el riesgo de mortalidad entre los pacientes con COVID-19 grave, además se observaron niveles más altos de sIFNAR2 en sobrevivientes de COVID-19 en comparación con el grupo de no sobrevivientes. En nuestro estudio, realizado con familiares en línea directa en población mexicana, con el objetivo de identificar variantes genéticas en *IFNAR2*

asociadas a mayor mortalidad en pacientes con COVID-19 grave, no se encontró diferencia estadísticamente significativa en los grupos de sobrevivientes y no sobrevivientes en cuanto a las frecuencias genotípicas y alélicas en *IFNAR2*, al analizar a nivel de haplotipos, tres de ellos (ATT, GGC y AGT) se encuentran con una frecuencia superior al 20%, sin embargo, no existe asociación estadísticamente significativa entre ambos grupos.

CONCLUSIONES

No se lograron identificar variantes genéticas en IFNAR2 asociadas a mayor mortalidad en pacientes con COVID-19 grave que son familiares en línea directa.

En pacientes familiares en línea directa, en el grupo de no sobrevivientes se encontró que presentaban mayor edad y en mayor porcentaje requerimiento de ventilación mecánica invasiva, en comparación con el grupo de sobrevivientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dong, E., Du, H., & Gardner, L. (2020). An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *The Lancet Infectious Diseases*, 20(5), 533–534. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(20\)30120-1](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30120-1).
2. Subbarao, K., & Mahanty, S. (2020). Respiratory Virus Infections: Understanding COVID-19. *Immunity*, 52(6), 905–909. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.05.004>.
3. Casas-Rojo, J. M., Antón-Santos, J. M., Millán-Núñez-Cortés, J., Lumbreras-Bermejo, C., Ramos-Rincón, J. M., Roy-Vallejo, Grupo SEMI-COVID-19 Network (2020). Clinical characteristics of patients hospitalized with COVID-19 in Spain: Results from the SEMI-COVID-19 Registry. *Características clínicas de los pacientes hospitalizados con COVID-19 en España: resultados del Registro SEMI-COVID-19. Revista clinica espanola*, 220(8), 480–494. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.07.003>.
4. Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., Xiao, Y., ... Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England)*, 395(10223), 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
5. Subbarao, K., & Mahanty, S. (2020). Respiratory Virus Infections: Understanding COVID-19. *Immunity*, 52(6), 905–909. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.05.004>.
6. Casas-Rojo, J. M., Antón-Santos, J. M., Millán-Núñez-Cortés, J., Lumbreras-Bermejo, C., Ramos-Rincón, J. M., Roy-Vallejo, E., Artero-Mora, A., Arnalich-Fernández, F., García-Bruñén, J. M., Bonet-Tur, D., Fidalgo-Moreno, M. P., Fonseca-Aizpuru, E. M., ... en nombre del Grupo SEMI-COVID-19 Network (2020). Clinical characteristics of patients hospitalized with COVID-19 in Spain: Results from the SEMI-COVID-19 Registry. *Características clínicas de los pacientes hospitalizados con COVID-19 en España: resultados del Registro SEMI-COVID-19. Revista clinica espanola*, 220(8), 480–494. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.07.003>.
7. Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., & Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, 395(10229), 1054–1062. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30566-3).

8. Laboratory biosafety manual. (2020). World Health Organization.
9. Whyte, C. S., Morrow, G. B., Mitchell, J. L., Chowdary, P., & Mutch, N. J. (2020). Fibrinolytic abnormalities in acute respiratory distress syndrome (ARDS) and versatility of thrombolytic drugs to treat COVID-19. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, 18(7), 1548–1555. <https://doi.org/10.1111/jth.14872>
10. Álvarez-Maldonado, P., Hernández-Ríos, G., Ambríz-Mondragón, J. C., Gordillo-Mena, J. A., Morales-Serrano, D. F., Reding-Bernal, A., & Hernández-Solis, A. (2021). Characteristics and mortality of Mexican patients with COVID-19 and mechanical ventilation. *Características y mortalidad en pacientes mexicanos con COVID-19 y ventilación mecánica. Gaceta medica de Mexico*, 157(1), 97–101. <https://doi.org/10.24875/GMM.20000568>.
11. Sánchez-Ríos, C.P., Jiménez-Cabrera, O.G., Barreto-Rodríguez, O. y Téllez-Navarrete, N.A., (2021), *Enfermedad COVID-19 en adultos jóvenes mexicanos hospitalizados, Neumología y Cirugía de Tórax*, 80 (2), 105-110.).
12. Severe Covid-19 GWAS Group, Ellinghaus, D., Degenhardt, F., Bujanda, L., Buti, M., Albillos, A., Invernizzi, P., Fernández, J., Prati, D., Baselli, G., Asselta, R., Grimsrud, M. M., Milani, C., Aziz, F., Kässens, J., May, S., Wendorff, M., Wienbrandt, L., Uellendahl-Werth, F., Zheng, T., ... Karlsen, T. H. (2020). Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure. *The New England journal of medicine*, 383(16), 1522–1534. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2020283>.
13. Wang, M. Y., Zhao, R., Gao, L. J., Gao, X. F., Wang, D. P., & Cao, J. M. (2020). SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 10, 587269. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.587269>.
14. The COVID-19 Host Genetics Initiative. (2020). The COVID-19 Host Genetics Initiative, a global initiative to elucidate the role of host genetic factors in susceptibility and severity of the SARS-CoV-2 virus pandemic. *European Journal of Human Genetics: EJHG*, 28(6), 715–718. <https://doi.org/10.1038/s41431-020-0636-6>.
15. Asgari, S., & Pousaz, L. A. (2021). Human genetic variants identified that affect COVID susceptibility and severity. *Nature*, 600(7889), 390–391. <https://doi.org/10.1038/d41586-021-01773-7>.
16. Ulhaq, Z. S., & Soraya, G. V. (2020). Interleukin-6 as a potential biomarker of COVID-19 progression. *Medecine et maladies infectieuses*, 50(4), 382–383. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2020.04.002>.

17. El-Desoky, M. M., Tharwat, S., Mostafa, N., Hewidy, A. A., Elmorsey, R. A., Abdelhafez, M. S., El-Ashry, A. H., Elhendawi, M. M., Fathy, A. A., & Hisham, F. A. (2022). Association of Interleukin-17F Polymorphism and Mortality Predictors with the Risk of COVID-19. *International journal of clinical practice*, 2022, 4761631. <https://doi.org/10.1155/2022/4761631>.
18. Smieszek, S. P., Polymeropoulos, V. M., Xiao, C., Polymeropoulos, C. M., & Polymeropoulos, M. H. (2021). Loss-of-function mutations in IFNAR2 in COVID-19 severe infection susceptibility. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 26, 239–240. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2021.06.005>.
19. Zepeda-Cervantes, J., Martínez-Flores, D., Ramírez-Jarquín, J. O., Tecalco-Cruz, Á. C., Alavez-Pérez, N. S., Vaca, L., & Sarmiento-Silva, R. E. (2022). Implications of the Immune Polymorphisms of the Host and the Genetic Variability of SARS-CoV-2 in the Development of COVID-19. *Viruses*, 14(1), 94. <https://doi.org/10.3390/v14010094>
20. Pearson, T. A., & Manolio, T. A. (2008). How to interpret a genome-wide association study. *JAMA*, 299(11), 1335–1344. <https://doi.org/10.1001/jama.299.11.1335>.
21. Spielman, R. S., McGinnis, R. E., & Ewens, W. J. (1993). Transmission test for linkage disequilibrium: the insulin gene region and insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM). *The American Journal of Human Genetics*, 52(3), 506–516.
22. Ruppert, V., & Maisch, B. (2003). Genetics of human hypertension. *Herz*, 28(8), 655–662. <https://doi.org/10.1007/s00059-003-2516-6>.
23. Reilev, M., Kristensen, K. B., Pottegård, A., Lund, L. C., Hallas, J., Ernst, M. T., Christiansen, C. F., Sørensen, H. T., Johansen, N. B., Brun, N. C., Voldstedlund, M., Støvring, H., Thomsen, M. K., Christensen, S., Gubbels, S., Krause, T. G., Mølbak, K., & Thomsen, R. W. (2020). Characteristics and predictors of hospitalization and death in the first 11 122 cases with a positive RT-PCR test for SARS-CoV-2 in Denmark: a nationwide cohort. *International Journal of Epidemiology*, 49(5), 1468–1481. <https://doi.org/10.1093/ije/dyaa140>.
24. Ortiz-Brizuela, E., Villanueva-Reza, M., González-Lara, M. F., Tamez-Torres, K. M., Román-Montes, C. M., Díaz-Mejía, B. A., Pérez-García, E., Olivas-Martínez, A., Rajme-López, S., Martínez-Guerra, B. A., de-León-Cividanes, N. A., Fernández-García, O. A., Guerrero-Torres, L., Torres-González, L., Carrera-Patiño, F. A., Corral-Herrera, E. A., Hernández-Alemón, A. N., Tovar-Vargas, M. de L. Á., Serrano-Pinto, Y. G., ... Ponce-de-León, A. (2020). Clinical and epidemiological characteristics of patients diagnosed with COVID-19 in a tertiary care center in Mexico city: A prospective cohort study. *Revista de Investigacion*

- Clinica; Organo Del Hospital de Enfermedades de La Nutricion, 72(3).
<https://doi.org/10.24875/ric.20000211>.
25. Estrada-Serrano, M., García-Covarrubias, L., García-Covarrubias, A., Hernández-Rivera, J. C., & Santos-Mansur, A. (2023). Risk factors at admission associated with intubation in patients with COVID-19. *Revista medica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 61(1), 68–74.
 26. Özceylan, G., & Altuntaş, S. B. (2022). Relationship between initial symptoms and prognosis of patients with Covid-19. *Atencion Primaria*, 54(1), 102146. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2021.102146>.
 27. Navarrete M., W., Miranda S., D., Briceño M., G., Gramusset H., L., Allende C., M., Céspedes M., N., Pizarro L., N., Bravo B., F., & González B., S. (2021). Características y resultados de pacientes COVID-19 tratados con ventilación mecánica invasiva en Hospital San Juan de Dios. Marzo-junio 2020. *Revista Medica de Chile*, 149(11), 1544–1551. <https://doi.org/10.4067/s0034-98872021001101544>.
 28. Plotnikow, G. A., Matesa, A., Nadur, J. M., Alonso, M., Nuñez I, I., Vergara, G., Alfageme, M. J., Vitale, A., Gil, M., Kinzler, V., Melia, M., Pugliese, F., Donnianni, M., Pochettino, J., Brozzi, I., & Scapellato, J. L. (2020). Characteristics and outcomes of patients infected with nCoV19 requiring invasive mechanical ventilation in Argentina. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, 32(3). <https://doi.org/10.5935/0103-507x.20200062>.
 29. Maestro de la Calle, G., García Reyne, A., Lora-Tamayo, J., Muiño Miguez, A., Arnalich-Fernandez, F., Beato Pérez, J. L., Vargas Núñez, J. A., Caudevilla Martínez, M. A., Alcalá Rivera, N., Orviz Garcia, E., Sánchez Moreno, B., Freire Castro, S. J., Rhyman, N., Pesqueira Fontan, P. M., Piles, L., López Caleyá, J. F., Fraile Villarejo, M. E., Jiménez-García, N., Boixeda, R., ... Lumbreras Bermejo, C. (2023). Impact of days elapsed from the onset of symptoms to hospitalization in COVID-19 in-hospital mortality: time matters. *Revista Clinica Espanola*, 223(5), 281–297. <https://doi.org/10.1016/j.rceng.2023.03.006>.
 30. Rodriguez-Morales, A. J., Cardona-Ospina, J. A., Gutiérrez-Ocampo, E., Villamizar-Peña, R., Holguin-Rivera, Y., Escalera-Antezana, J. P., Alvarado-Arnez, L. E., Bonilla-Aldana, D. K., Franco-Paredes, C., Henao-Martinez, A. F., Paniz-Mondolfi, A., Lagos-Grisales, G. J., Ramírez-Vallejo, E., Suárez, J. A., Zambrano, L. I., Villamil-Gómez, W. E., Balbin-Ramon, G. J., Rabaan, A. A., Harapan, H., ... Sah, R. (2020). Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Medicine and*

Infectious Disease, 34(101623), 101623.
<https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101623>.

31. Duncan CJA, Mohamad SMB, Young DF, Skelton AJ, Leahy TR, Munday DC, et al. Deficiencia humana de IFNAR2: lecciones para la inmunidad antiviral. *Sci Transl Med* (2015) 7:307ra154. doi: 10.1126/SCITRANSLMED.AAC4227.
32. Pairo-Castineira, E., The GenOMICC Investigators, Clohisey, S., Klaric, L., Bretherick, A. D., Rawlik, K., Pasko, D., Walker, S., Parkinson, N., Fourman, M. H., Russell, C. D., Furniss, J., Richmond, A., Gountouna, E., Wrobel, N., Harrison, D., Wang, B., Wu, Y., Meynert, A., ... Gen-COVID Investigators. (2021). Genetic mechanisms of critical illness in COVID-19. *Nature*, 591(7848), 92–98.
<https://doi.org/10.1038/s41586-020-03065-y>.
33. Smieszek, S. P., Polymeropoulos, V. M., Xiao, C., Polymeropoulos, C. M., & Polymeropoulos, M. H. (2021). Loss-of-function mutations in IFNAR2 in COVID-19 severe infection susceptibility. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 26, 239–240. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2021.06.005>.
34. Fricke-Galindo, I., Martínez-Morales, A., Chávez-Galán, L., Ocaña-Guzmán, R., Buendía-Roldán, I., Pérez-Rubio, G., Hernández-Zenteno, R. de J., A., Bautista-Becerril, B., Nava-Quiroz, K. J., Mejía, M., Guzmán-Guzmán, I. P., & Falfán-Valencia, R. (2022). IFNAR2 relevance in the clinical outcome of individuals with severe COVID-19. *Frontiers in Immunology*, 13.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.949413>.