



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
IZTACALA

Unidad de Investigación en Medicina Experimental
Laboratorio de Inmunología
Hospital General Dr. Eduardo Liceaga

**Polimorfismo de *HLA-DRB1* en pacientes con COVID-19 de
la zona metropolitana del Valle de México**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

BIÓLOGO

P R E S E N T A:

DIEGO ANTONIO DAZA MENDOZA



DIRECTOR DE TESIS:

Dr. Eric Gregorio Hernández Hernández

Los Reyes Iztacala, Edo. De México, 2025



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.

AGRADECIMIENTOS

- **A la Facultad de Estudios Superiores plantel Iztacala, UNAM.**

- **Al laboratorio de Inmunología, Unidad de Investigación en Medicina Experimental “Dr. Ruy Pérez Tamayo”, Facultad de Medicina, UNAM.**

- **A los miembros del Comité Tutor:**
 - Dra. Cecilia Teresa Ximénez García**
 - Dra. Alina Uribe García**
 - Dr. Eric G. Hernández**
 - Dr. Santiago Cristóbal Sigrist Flores**
 - Dr. José Pablo Romero López**

AGRADECIMIENTOS A TÍTULO PERSONAL

- Al Dr. Eric G. Hernández, por brindarme su guía, apoyo, conocimiento y buenos consejos durante toda la realización de este trabajo, por todos aquellos buenos momentos en el laboratorio y hacerme sentir como en casa.
- A la Dra. Cecilia Teresa Ximénez García por abrirme las puertas del laboratorio de Inmunología y otorgarme su apoyo.
- A la Dra. Angélica Serrano Vázquez y el Dr. Horacio Pérez Juárez, por su valioso apoyo, consejos y orientación.
- A la Dra. Alina Uribe García por su disposición y ayuda en la obtención de muestras sanguíneas en la FES Iztacala.
- Al comité tutor: Dra. Cecilia Teresa Ximénez García, Dra. Alina Uribe García, Dr. Eric G. Hernández, Dr. Santiago Cristóbal Sigrist Flores y Dr. José Pablo Romero López por la revisión meticulosa de este trabajo.
- A los doctores: Gabriela Figueroa González y Octavio Daniel Reyes por su apoyo en la obtención de muestras en la FES Zaragoza.
- Al equipo de técnicos académicos del laboratorio de Inmunología: Dra. Patricia Morán Silva, Dr. Enrique González Rivas, Dra. Liliana Rojas Velázquez, M. en C. Martha Zaragoza y QFB. Ángeles Padilla por su apoyo y orientación.
- A mis amigos del laboratorio de Inmunología: Donají González Jiménez, Leslie Márquez Guerrero, Pamela Bautista Bentacourt, Paulina Vázquez Monroy, Yair Juárez, Hugo González y Vanesa Reyes, por los grandes momentos en el laboratorio, palabras de aliento y amistad.
- A mis amigos de la licenciatura: Paola Martínez, Irving Hernández, Mario Espinoza, Tlalli Arias, Alejandro Solorio y Naomi Gómez por hacer más amena la licenciatura, todos los hermosos momentos que vivimos juntos y su valiosa amistad. Los quiero amigos.

- A Donají González Jiménez: gracias por acompañarme durante toda la licenciatura, por tu apoyo, cariño y todos los momentos que vivimos juntos. No sería quién soy sin ti. Te quiero.
- A la Universidad Nacional Autónoma de México, por brindarme educación de calidad gratuita en el bachillerato y licenciatura.
- A mis padres, Noemí y Marco, y a mis hermanas, Lesly y Naomi, por acompañarme y apoyarme a lo largo de toda mi vida. Los quiero profundamente; esto es por y para ustedes.
- A los miembros de mi familia: Julio, Guadalupe, Noé, Germán, Alondra, Maricruz, Rubí, Yael, Ashly, Roberto, Alejandro I, Ximena, Camila, Cinthia, Elsi, Ana, Patricia, Mon, Alberto, Rosa, Moisés y Óscar por siempre creer en mí y alentarme.

DEDICATORIA

A

Mi madre, Noemí Mendoza Soto.

Gracias por tu apoyo incondicional incluso en momentos difíciles, siempre creer en mí y ser mi acompañante de vida.

Índice

1. Introducción	1
1.1 Epidemiología	1
1.2 SARS-CoV-2	4
1.3 Estructura	5
1.4 Mecanismo de infección	6
1.4.1 Transmisión y entrada al cuerpo	6
1.4.2 Internalización celular	6
1.4.3 Replicación viral	7
1.5 Activación del sistema inmunitario	9
1.5.1 Respuesta inmunitaria innata	9
1.5.2 Respuesta inmunitaria adaptativa	10
1.6 Manifestación clínica de la enfermedad	13
1.8 Factores de riesgo	14
1.9 Antígenos leucoditarios humanos (HLA)	16
1.9.1 Ubicación	17
1.9.2 Estructura de los HLA de clase II	18
1.9.3 Función	19
1.10 HLA y COVID-19	21
2. Justificación	23
3. Hipótesis	25
4. Objetivos	24
5. Materiales y métodos	25
5.1 Descripción del área de estudio	25
5.2 Consideraciones éticas	26
5.3 Población de estudio	26
5.4 Obtención de muestra	27
5.5 Extracción de DNA por salting out modificada (Miller, Dykes & Polesky, 1988)	27
5.6 Cuantificación y pureza de DNA por espectrofotometría	28
5.7 Electroforesis	28
5.8 Tipificación de HLA-DRB1 por secuenciación NGS	29

5.9 Análisis estadístico.....	30
6. Resultados.....	31
6.1 Características demográficas de controles y pacientes.....	31
6.2 Extracción del material genético.....	33
6.3 Integridad de DNA.....	34
6.4 Frecuencias alélicas.....	34
7. Discusión.....	37
8. Conclusión.....	42
Referencias:.....	43

Lista de Figuras y Tablas

Figura 1. Genoma del SARS-CoV-2.	4
Figura 2. Estructura del virión SARS-CoV-2.	6
Figura 3. Mecanismo de replicación del SARS-CoV-2.	8
Figura 4. Respuesta inmunitaria innata y adaptativa contra la infección por el SARS-CoV-2.	12
Figura 5. Nomenclatura de los alelos HLA.	17
Figura 6. Organización genómica de los HLA en el cromosoma 6 humano.	18
Figura 7. Estructura tridimensional de los HLA de clase II.	19
Figura 8. Vía de procesamiento de antígeno de los HLA de clase II.	21
Figura 9. Mapa de la Zona Metropolitana del Valle de México.	26
Figura 10. Plantilla SMRTbell.	29
Figura 11. Mapa de los municipios y alcaldías de la ZMVM de origen de los participantes del estudio.	31
Figura 12. Electroforesis en gel de agarosa al 0.8% de las muestras de pacientes y controles.	34
Tabla 1. Categorización de la severidad del COVID-19.	13
Tabla 2. Datos demográficos de pacientes y controles.	32
Tabla 3. Características clínicas de pacientes y controles.	33
Tabla 4. Grupos de alelos HLA y su asociación a infección sintomática por SARS-CoV-2.	35
Tabla 5. Alelos HLA y su asociación a infección sintomática por SARS-CoV-2.	36

Resumen

Los genes del sistema HLA, altamente polimórficos, juegan un papel fundamental en la presentación de antígenos peptídicos a los linfocitos T, modulando la respuesta inmunitaria y, por ende, el curso de enfermedades infecciosas como el COVID-19. Estudios previos han identificado asociaciones entre alelos del locus *HLA-DRB1* y la infección por SARS-CoV-2 en población mexicana; sin embargo, estos trabajos siguen siendo escasos y no abarcan la amplia diversidad genética del país. El objetivo fue analizar la asociación entre el polimorfismo genético de *HLA-DRB1* y la protección y/o susceptibilidad a la infección sintomática por SARS-CoV-2 en pacientes residentes de la zona metropolitana del Valle de México. Se reclutaron 90 individuos con diagnóstico confirmado de COVID-19, así como un grupo control de 60 individuos sin antecedentes de infección y/o síntomas. El DNA se extrajo a partir de sangre periférica mediante *salting out*. Posteriormente, se tipificó el locus *HLA-DRB1* utilizando secuenciación de próxima generación y las frecuencias alélicas se obtuvieron por conteo directo. Las asociaciones se evaluaron con prueba de chi-cuadrado o exacta de Fisher. Se consideraron significativos los valores con $p < 0.05$ tras corrección por Bonferroni. Adicionalmente, se aplicó un modelo de regresión logística multivariada para ajustar por variables de confusión. Se observó un incremento en la frecuencia del alelo *HLA-DRB1*08:02* en el grupo control (OR: 0.5; IC95 %: 0.28-0.91; $p = 0.0236$). No obstante, esta asociación no se mantuvo significativa tras la corrección de Bonferroni ($P_c = 0.23$). Asimismo, la regresión logística multivariada mostró que el grupo de alelos *HLA-DRB1*14* se asoció con protección frente a la infección sintomática (OR = 0.35; IC95%: 0.16–0.76; $p = 0.008$). En conclusión, dentro del sistema HLA, el grupo *HLA-DRB1*14* podría ejercer un efecto protector contra la infección sintomática por el SARS-CoV-2 en la población de la zona metropolitana del Valle de México.

Abstract

The highly polymorphic genes of the HLA system play a fundamental role in the presentation of peptide antigens to T lymphocytes, modulating the immune response and, consequently, the course of infectious diseases such as COVID-19. Previous studies have identified associations between *HLA-DRB1* alleles and SARS-CoV-2 infection in the Mexican population; however, such studies remain limited and do not reflect the country's broad genetic diversity. The aim of this study was to analyze the association between genetic polymorphisms in the *HLA-DRB1* locus and protection and/or susceptibility to symptomatic SARS-CoV-2 infection in individuals residing in the Metropolitan Area of the Valley of Mexico. A total of 90 individuals with confirmed COVID-19 diagnosis and 60 uninfected and/or asymptomatic individuals as controls were recruited. Genomic DNA was extracted from peripheral blood using the salting-out method. The *HLA-DRB1* locus was genotyped by next-generation sequencing, and allele frequencies were obtained by direct counting. Associations were evaluated using the chi-square test or Fisher's exact test, and p-values < 0.05 after Bonferroni correction were considered statistically significant. Additionally, a multivariate logistic regression model was applied to adjust for potential confounding variables. An increased frequency of the *HLA-DRB1*08:02* allele was observed in the control group (OR: 0.5; 95% CI: 0.28–0.91; $p = 0.0236$). However, this association did not remain significant after Bonferroni correction ($P_c = 0.23$). Moreover, multivariate logistic regression analysis showed that the *HLA-DRB1*14* allele group was associated with protection against symptomatic infection (OR = 0.35; 95% CI: 0.16–0.76; $p = 0.008$). In conclusion, within the HLA system, the *HLA-DRB1*14* allele group may exert a protective effect against symptomatic SARS-CoV-2 infection in the population of the Metropolitan Area of the Valley of Mexico.

1. Introducción

En diciembre del año 2019 apareció en el mundo la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) causada por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave tipo 2 (SARS-CoV-2 del inglés *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), reportado por primera vez en la provincia de Hubei, Wuhan, China (Mallah *et al.*, 2021; Xu *et al.*, 2020; Velavan & Meyer, 2020). El virus ocasionó una pandemia que desencadenó una crisis global con más de 7 millones de muertes en todo el mundo reportadas hasta la fecha (Organización Mundial de la Salud (OMS), 2024). México, con cerca de 335 mil muertes, fue el quinto país con más decesos, solamente detrás de EE. UU, Brasil, India y Rusia (OMS, 2024). Con el fin de disminuir la propagación del SARS-CoV-2, los gobiernos establecieron confinamientos y distanciamiento social por largos periodos de tiempo (Khosravizadeh *et al.*, 2022). Este fenómeno generó consecuencias negativas que impactaron y modificaron de forma adversa las estructuras sociales e individuales (Liu *et al.*, 2024; COVID-19 Mental Disorders Collaborators, 2021; Kim & Yu, 2023; Khalaila & Shiovitz, 2023; Lee, Han & Suh, 2023) además de frenar y reducir el crecimiento económico de diversos países al impedir el comercio, turismo y aumentar la tasa de desempleos (Naseer *et al.*, 2023).

1.1 Epidemiología

El 30 de diciembre del 2019, se reportaron casos de neumonía de etiología desconocida en pacientes de Wuhan, de la provincia de Hubei, China (Lu, Stratton & Tang, 2020; Bogoch *et al.*, 2020). Después de su aislamiento y análisis, el patógeno fue un nuevo coronavirus nombrado provisionalmente por la OMS como *2019-new coronavirus (2019-nCoV)* (Tan *et al.*, 2020; Zhou *et al.*, 2020). Y posteriormente, *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)*, debido a su similitud filogenética con el SARS-CoV (Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses, 2020; Guan *et al.*, 2020).

Posiblemente el SARS-CoV-2 tuvo un origen zoonótico, al igual que todos los coronavirus que infectan a humanos (Holmes *et al.*, 2021). Esto se sugiere debido a que la mayoría de los primeros pacientes tuvieron contacto con un mercado de mariscos de Huanan, donde se vendían numerosas especies de animales silvestres vivos (Bogoch *et al.*, 2020; Lu, Stratton & Tang, 2020) que son susceptibles a infección por SARS-CoV-2 (Freuling *et al.*, 2020). Dada la similitud genómica del SARS-CoV-2 con coronavirus de murciélago, es probable que se haya originado a partir de estos y posiblemente, el virus se transmitió a mamíferos silvestres que fueron trasladados a los mercados de Wuhan para el consumo humano (Xiao *et al.*, 2021; Zhou *et al.*, 2020; Kadam *et al.*, 2020).

La propagación del SARS-CoV-2 fue rápida, tan solo unos días después de los primeros casos, el 22 de enero del 2020, se reportaron 571 casos en 25 provincias de China y 8 días después, el 30 de enero del 2020, se confirmaron 7,734 casos en China y en otros 19 países como Japón, Estados Unidos, India, Francia, entre otros (Rothan & Byrareddy, 2020). Posteriormente, el 25 de febrero del 2020, la cifra de casos confirmados ascendió a 78,811 en 31 países con 2,462 muertes (CFR (Case fatality rate) =3.12) (Jernigan *et al.*, 2020). El virus se extendió a tal grado, que el 11 de marzo de 2020, la OMS declaró al SARS-CoV-2 como pandemia con casos confirmados en 114 países (Organización Panamericana de la Salud, 2020). En agosto del 2020, la región de América tenía el mayor número de casos con casi la mitad de los nuevos reportados a nivel mundial, con un promedio de 41,000 casos por día (Ochani *et al.*, 2021). Solo un año después de la aparición del SARS-CoV-2, ya había más de 92 millones de casos y 2 millones de muertes en todo el mundo, con una tasa de letalidad del 2.2% (OMS, 2021). En ese mismo año, el 23 de agosto, la institución *Food and Drug Administration* (FDA) (aprobó la primera vacuna contra el COVID-19 de Pfizer-BioNTech, usada en personas mayores de 16 años y que fue el comienzo para el posterior control del SARS-CoV-2 (Food & drug administration (FDA), 2021). Con la llegada y aprobación de otras vacunas, comenzó el programa de vacunación en diferentes países, reduciendo la progresión severa de la enfermedad y la mortalidad de los pacientes. Sin embargo, la aparición de nuevas

variantes del SARS-CoV-2 representó una preocupación sobre la eficacia de las vacunas contra estas nuevas formas del virus (Firouzabadi *et al.*, 2023; Eroglu *et al.*, 2021; Li *et al.*, 2022a). Las variantes de SARS-CoV-2 surgieron mediante mutaciones simples como subproducto de la replicación viral. La mayoría de las mutaciones son insignificantes, sin embargo, aquellas que representan una ventaja respecto a la replicación viral, la transmisión o el escape de la inmunidad, aumentan en frecuencia (Lauring & Hodcroft, 2021). Los Centros para Control y Prevenciones de Enfermedades (CDC del inglés *Centers for Disease Control*) designaron una clasificación para las variantes del SARS-CoV-2: Variante de alta consecuencia (VOHC del inglés *Variant of High Consequence*), variante preocupante (VOC del inglés *Variant of Concern*), variante de interés (VOI del inglés *Variant of Interest*) y variantes en seguimiento (VBM del inglés *Variant Being Monitored*). Para 2024, la mayoría de las variantes son VBM, es decir, aquellas que anteriormente causaban enfermedades o transmisión más graves, y se designaban como VOI, VOC o VOHC pero que ya no se detectan. Entre los cuales se encuentran Alpha, Beta, Gamma, Delta, Épsilon y varios linajes de Ómicron. Solo el linaje de ómicron B.1.1.529 y linajes descendientes son considerados VOC (CDC, 2023). Algunas variantes del virus redujeron la eficacia de las vacunas (Kato *et al.*, 2022), sin embargo, las dosis de refuerzo lograron aumentar la eficacia de las mismas, en consecuencia, se pudieron controlar las variantes emergentes. (Firouzabadi *et al.*, 2023). Para junio de 2022, el número de contagios diarios iba disminuyendo, con un total de 536 millones de casos acumulados y más de 6.3 millones de muertes en todo el mundo (OMS, 2022). En mayo del 2023, la OMS declaró que el COVID-19 dejaba de ser una emergencia de salud pública, debido a la tendencia negativa en las muertes por la enfermedad, la disminución de las hospitalizaciones y los altos niveles de inmunidad de la población contra el SARS-CoV-2 (OMS, 2023). Finalmente, se acumulan más de 700 millones de casos y 7 millones de muertes en la actualidad (CFR=0.9) (OMS, 2024). Sin embargo, a pesar de que la pandemia se encuentra controlada, se debe de estar alerta ante nuevas amenazas como las variantes emergentes del SARS-CoV-2 u otros patógenos que atenten contra la salud.

1.2 SARS-CoV-2

El SARS-CoV-2 es un betacoronavirus de RNA monocatenario de sentido positivo (+ssRNA) perteneciente a la familia Coronaviridae (subfamilia Coronavirinae, suborden Cornidovirineae, orden Nidovirales) (Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses, 2020; Ganesh *et al.*, 2021). Como otros coronavirus similares (SARS-CoV y MERS-CoV), el SARS-CoV-2, puede afectar el tracto respiratorio inferior y causar un trastorno respiratorio grave y neumonía en humanos (Cui, Li & Shi, 2019).

El genoma del SARS-CoV-2, con un tamaño aproximado de 29.9 kb, está compuesto por 14 marcos de lectura abiertos (ORF del inglés *Open Reading Frame*) dispuestos en un orden típico de 5'-3'. Los primeros ORF (ORF1a/b) ocupan aproximadamente un tercio del genoma y se traducen en dos grandes poliproteínas (pp1a y p11ab). A su vez, estas poliproteínas se procesan en proteínas no estructurales (nsp del inglés *non structural protein*) que conforman el complejo de replicasa-transcriptasa viral (CRT) (Li *et al.*, 2020b; Lu *et al.*, 2020; Bai, Zhong, & Gao, 2022). Los siguientes ORF codifican las proteínas estructurales principales, así como varias proteínas accesorias (Wang *et al.*, 2020; Naqvi *et al.*, 2020) (Fig. 1).



Figura 1. Genoma del SARS-CoV-2. Los primeros ORF (ORF1a/b) codifican dos grandes poliproteínas llamadas pp1a y pp1ab, que a su vez codifican las proteínas no estructurales (nsp1-16). Los siguientes ORF codifican las proteínas estructurales (S, E, M y N) y accesorias (3a, 3b, 6, 7a, 7b, 8, 9b, 9c y 10). Creado por Diego-Daza, modificado de Bai, Zhong, & Gao, 2022.

El SARS-CoV-2 es una amenaza constante debido a su alta tasa de mutación que puede generar cepas mutantes que superen a las existentes por selección natural debido a ventajas conferidas (Chadha *et al.*, 2022; Lauring & Hodcroft, 2021).

1.3 Estructura

El SARS-CoV-2 está constituido por 16 proteínas no estructurales (nsp1-16), 4 proteínas estructurales y 9 accesorias (Naqvi *et al.*, 2020). Las proteínas no estructurales participan en procesos críticos como la regulación de la replicación y transcripción del RNA viral. Algunas de estas son enzimas con funciones clave, por ejemplo: nsp12 es una RNA polimerasa dependiente de RNA; nsp1 media el procesamiento y replicación del RNA; nsp3 separa la proteína traducida; nsp13 funciona como helicasa y ATPasa; nsp14 tiene actividad exorribonucleasa de corrección de errores en la síntesis de RNA, entre otros (Wang *et al.*, 2020; Bai, Zhong, & Gao, 2022).

Por otro lado, las proteínas estructurales: espícula (S), envoltura (E), membrana (M) y nucleocápside (N), son responsables de la entrada y fusión con la célula huésped, así como del ensamblaje y liberación de nuevas partículas virales. Por último, las proteínas accesorias (3a, 3b, 6, 7a, 7b, 8, 9b, 9c y 10), tienen un papel importante en la interacción con las células del huésped y la evasión del sistema inmune (Bai, Zhong, & Gao, 2022).

La estructura del virión consiste en el genoma de RNA empaquetado en una nucleocápside formada por la proteína N. A su vez, esta estructura está rodeada por una envoltura lipídica asociada con las 3 proteínas restantes (S, M y E): mientras que las proteínas M y E participan en el ensamblaje del virus, la proteína S es la encargada de mediar la entrada del virus en las células del huésped (Li, 2016). Las protuberancias en la superficie que se asemejan a una "corona" están formadas por la proteína S y se denominan peplómeros. A su vez, la proteína S consta de 3 segmentos: ectodominio grande, dominio transmembrana y cola intracelular. En el ectodominio se encuentran las subunidades de unión al receptor S1 y S2 (Yesudhas, Srivastava, & Gromiha, 2021) (Fig. 2).

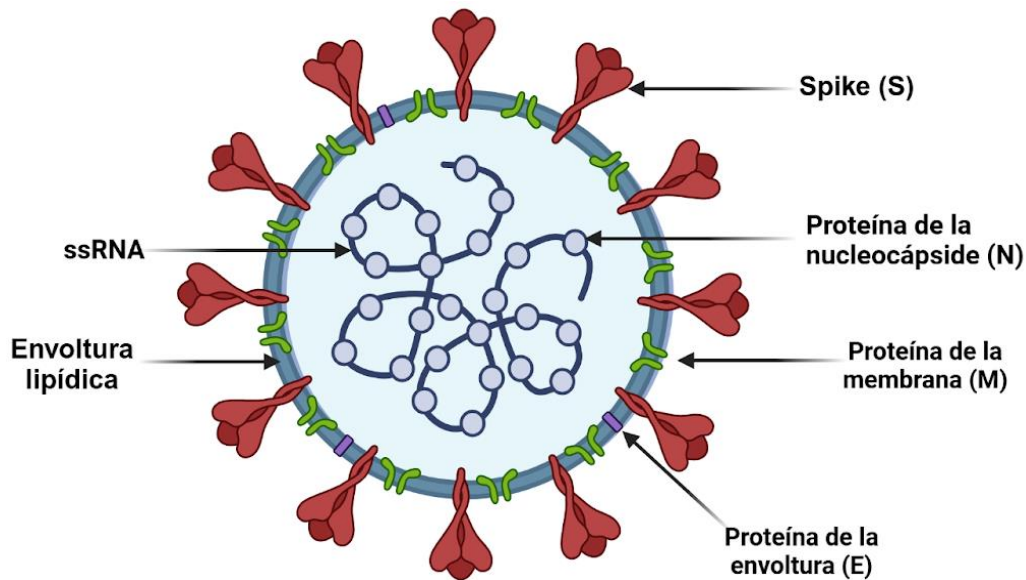


Figura 2. Estructura del virión SARS-CoV-2. Creado con Biorender por Diego-Daza.

1.4 Mecanismo de infección

1.4.1 Transmisión y entrada al cuerpo

El SARS-CoV-2 puede transmitirse de pacientes sintomáticos y asintomáticos a otros mediante contacto directo e indirecto. Las principales vías de transmisión incluyen aerosoles (partículas menores de 5 μm suspendidas en el aire emitidos por individuos infectados al toser, estornudar, hablar o respirar) y gotas respiratorias durante el trato cercano sin protección (Zhang *et al.*, 2023a). Las diferentes variantes del virus con mutaciones en la proteína S pueden aumentar la virulencia al mejorar la infectividad, la transmisibilidad y las capacidades de evasión inmunológica (Chadha *et al.*, 2022).

1.4.2 Internalización celular

Una vez dentro del cuerpo, el SARS-CoV-2 utiliza dos mecanismos para ingresar a las células: la vía endocítica y la vía no endosómica. En ambos mecanismos el virus emplea la glicoproteína S para unirse e ingresar en las células a través de su unión al receptor enzima convertidora de angiotensina (ACE2 del inglés *Angiotensin-Converting Enzyme 2*) de las células huésped. ACE2 está altamente expresado en células del tracto respiratorio como los neumocitos tipo 2 y células bronquiales no ciliadas, pero también se expresa en enterocitos del tracto gastrointestinal, células

del sistema cardiovascular, los riñones, el hígado y el sistema nervioso central lo que explica la capacidad del virus de infectar y afectar múltiples tejidos (Dhama *et al.*, 2020; Rabaan *et al.*, 2021; Hikmet *et al.*, 2020).

La proteína S está compuesta por dos subunidades funcionales: S1 y S2. El dominio de unión al receptor (RBD del inglés *receptor binding domain*) se encuentra en S1 y media el contacto con el ACE2. Por otro lado, la subunidad S2 sufre cambios conformacionales para fusionar la membrana viral con la membrana celular del huésped (Walls *et al.*, 2020; Wrapp *et al.*, 2020). Este proceso requiere un procesamiento proteolítico previo por proteasas celulares que escinden la proteína en el sitio S1/S2, como la serina 2 de la proteasa transmembrana (TMPRSS2 del inglés *Transmembrane Protease, Serine 2*) en el caso de la vía no endosómica y en la vía no endocítica, la cathepsina L y cathepsina B. El procesamiento es fundamental para exponer el sitio S2', permitiendo la fusión de las membranas y la entrada del virus al citoplasma (Hoffmann *et al.*, 2020; Yesudhas, Srivastava, & Gromiha, 2021; Hu *et al.*, 2021) (Fig. 3).

1.4.3 Replicación viral

Una vez liberado el genoma de RNA en el citoplasma de las células, este comienza a ser traducido en dos poliproteínas (pp1a y pp1ab) que son procesadas para liberar a las nsp, las cuáles forman el complejo CRT en vesículas de doble membrana. Continuamente el CRT replica el RNA genómico y sintetiza un conjunto anidado de RNA subgenómicos, que codifican a las proteínas accesorias y proteínas estructurales. En el retículo endoplasmático y el aparato de Golgi, se traducen S, N y M, y después junto con el RNA genómico se ensamblan y forman nuevas partículas virales. Después, las vesículas que contienen los viriones se fusionan con la membrana plasmática y los virus son liberados al medio extracelular (Pandey *et al.*, 2020; Guo *et al.*, 2020). El proceso de replicación del SARS-CoV-2 se indica en la figura 3.

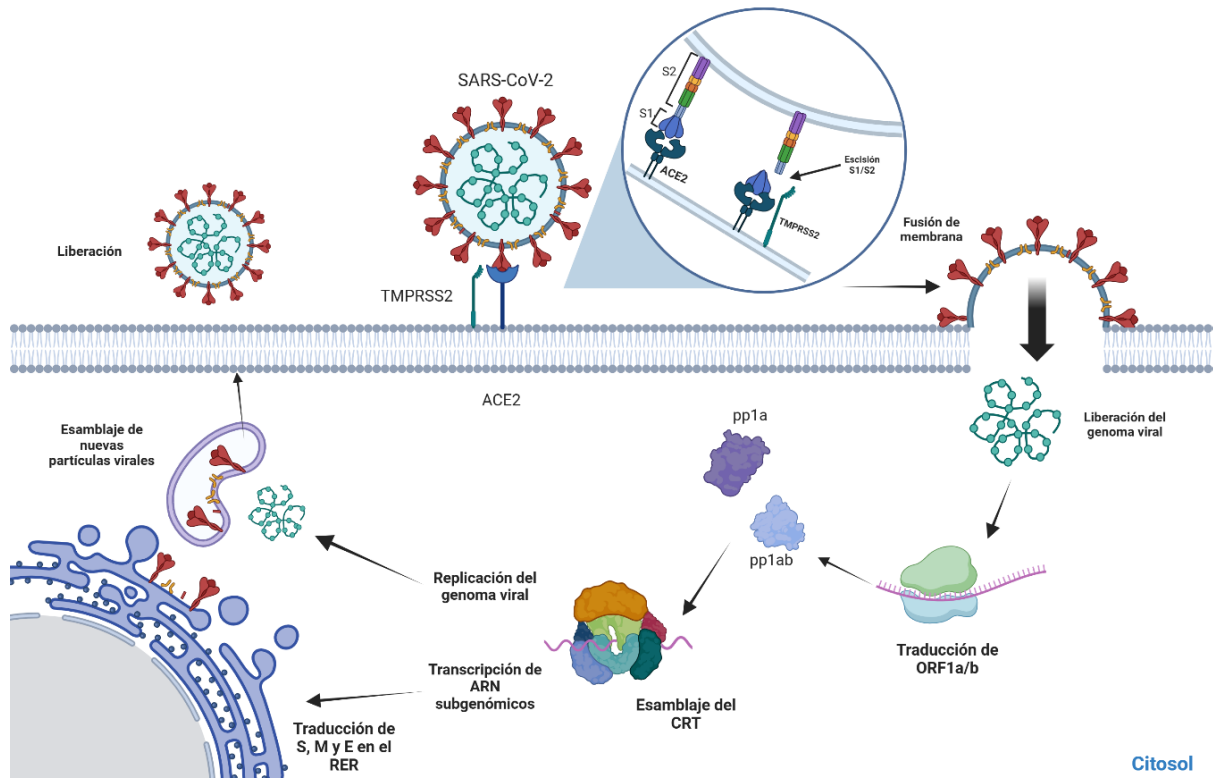


Figura 3. Mecanismo de replicación del SARS-CoV-2. Cuando el virus llega a la superficie de la célula, la subunidad S1 de spike se une a ACE2. Por acción de TMPRSS2 se escinde el sitio S1/S2, lo que expone a S2', permitiendo cambios conformacionales y consiguio la fusión de las membranas y entrada del material genético al citoplasma. La maquinaria celular traduce el ORF1a/b produciendo las poliproteínas pp1a y pp1ab, que posteriormente son procesadas por proteasas para liberar las nsp. Las nsp forman el complejo CRT que tiene dos funciones: replica el genoma viral y transcribe RNA subgenómicos. Este último se traduce en el RE y produce a las proteínas estructurales S, M y E, las cuáles son liberadas en vesículas por el aparato de Golgi. A las vesículas se le une el genoma viral, se ensamblan formando nuevas partículas virales que son exocitadas para comenzar de nuevo el ciclo. Creado con Biorender por Diego-Daza.

1.5 Activación del sistema inmunitario

1.5.1 Respuesta inmunitaria innata

La replicación del SARS-CoV-2 en los primeros días de infección (1 a 2) es local con una respuesta inmune limitada. No obstante, el virus se puede propagar hacia las vías respiratorias inferiores, infectando células epiteliales alveolares en los pulmones. Esta replicación masiva en el tejido pulmonar es la que desencadena una fuerte respuesta inmune que inicia el cuadro clínico de la enfermedad (Yesudhas, Srivastava, & Gromiha, 2021; Mason, 2020). El periodo de incubación de la enfermedad varía de 1.8 a 18.87 días, con un promedio de 5, dependiendo de la variante del virus (Wu *et al.*, 2022).

En primera instancia, los patrones moleculares asociados a patógenos virales (PAMP del inglés *pathogen associated molecular patterns*), como el RNA viral, son detectados por receptores de reconocimiento de patrones (PRR del inglés *pattern recognition receptors*) localizados en el citoplasma o endosomas. Entre estos, se destacan los receptores tipo Toll (TLR del inglés *toll-like receptor*) de la célula huésped (TLR3, TLR7/8 y TLR9) y los PRRs presentes en células presentadoras de antígenos (APC del inglés *antigen presenting cell*), como receptores tipo NOD (NLR del inglés *NOD-like Receptors*), receptores tipo RIG-I (RLR del inglés *RIG-I-like Receptors*) y TLRs específicos (TLR2, TLR4, TLR6) (van Eijk *et al.*, 2021; Silva *et al.*, 2022). Además, los PAMPs del virus atraen y alertan otras células del sistema inmune innato como los macrófagos alveolares que eliminan virus y células apoptóticas infectadas por fagocitosis (Totura & Baric, 2012). Los TLRs al ser activados, encienden vías de señalización que implican la activación de factores de transcripción como factor asociado al receptor TNFR (TRAF del inglés *Tumor necrosis factor Receptor-Associated Factor*), el factor nuclear kappa B (NF-κB del inglés *Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*), respuesta de diferenciación mielóide primaria 88 (MyD88 del inglés *Myeloid differentiation primary response 88*) y los factores reguladores del interferón (IRF del inglés *Interferon Regulatory Factor*) (Khanmohammadi & Rezaei, 2021). En consecuencia, se producen interferones tipo I (IFN-1) y III, citocinas proinflamatorias como la

interleucina 1 (IL1), IL6, IL-1 β , IL12, factor de necrosis tumoral α (TNF α) y quimiocinas (Conti *et al.*, 2020; Silva *et al.*, 2022).

Después de la unión de los IFN-1 a sus receptores, se inicia una vía de señalización que termina con la transcripción de genes estimulados por IFN (ISG del inglés *Interferon-Stimulated Genes*) (McNab *et al.*, 2015). El IFN-1 tiene múltiples funciones como: activar una respuesta antiviral en las células adyacentes; regular las respuestas inmunes innatas, como la función de las células asesinas naturales (NK del inglés *Natural Killer*) y la presentación de antígenos; y, además, estimula la respuesta inmune adaptativa para desarrollar respuestas específicas (Wilmes *et al.*, 2021). Por otro lado, las citocinas proinflamatorias promueven inflamación local, fiebre y fibrosis, mientras reclutan células inmunes al sitio de infección como neutrófilos, monocitos, macrófagos, células dendríticas (DC del inglés *Dendritic Cell*), células NK y células linfoides innatas, contribuyendo a la eliminación de las células infectadas antes de la propagación del virus (Dhama *et al.*, 2020; Ricci *et al.*, 2021).

El virus utiliza diferentes estrategias para evadir las respuestas inmunitarias, principalmente la producción de IFN-I (Taefehshokr *et al.*, en 2020). Si el virus logra retardar de manera efectiva estas respuestas, se puede replicar sin parar, impidiendo controlar la infección primaria y retardando también la posterior respuesta inmune adaptativa (Sette & Crotty, 2021).

1.5.2 Respuesta inmunitaria adaptativa

La activación del sistema inmune innato lleva consigo la activación del sistema inmune adaptativo y la eficacia con la que se activan afecta el curso de la enfermedad. Una vez que el SARS-CoV-2 está dentro de las células, las proteínas virales son procesadas y presentadas a través de las moléculas de MHC (por sus siglas en inglés *major histocompatibility complex*) de clase I a las células T CD8+. Mientras tanto, el virus completo y las partículas virales son reconocidos por las células presentadoras de antígeno (APC del inglés *Antigen Presenting Cell*), las cuales presentan péptidos virales a las células T CD4+ a través de moléculas de MHC de clase II (Grifoni *et al.*, 2020). Cuando los linfocitos T son activados, muestran expansión clonal, desarrollando células T efectoras y de memoria específicas contra

el virus (Azkur *et al.*, 2020). Estas respuestas son fundamentales para el control y la eliminación del virus; las células T CD8+ activadas destruyen células infectadas, mientras que los linfocitos T CD4+ activan a los macrófagos y facilitan la activación de las células B, que producen anticuerpos neutralizantes dirigidos contra antígenos específicos del virus, impidiendo su entrada en nuevas células (van Eijk *et al.*, 2021). En términos simples, los anticuerpos actúan principalmente contra los virus fuera de las células, mientras que las células T los eliminan dentro de ellas (Sette & Crotty, 2021).

Más específicamente, las células T CD4+ producidas contra el virus suelen diferenciarse en células Th1 y células T auxiliares foliculares (Tfh del inglés *T follicular helper cells*). Las células Th1 producen citocinas antivirales como interferón gamma (IFN γ), TNF e IL-2, lo que refuerza la respuesta inmune contra el virus. Por otro lado, las células Tfh son cruciales para la activación de las células B, apoyando la producción de anticuerpos neutralizantes como IgM, IgG e IgA contra la proteína S y su RBD, el desarrollo de las células B de memoria y la inmunidad humoral a largo plazo (Neidleman *et al.*, 2020; Sette & Crotty, 2021; Carrillo *et al.*, 2021).

En contraparte, las células T CD8+ han mostrado especificidad contra distintos antígenos del SARS-CoV-2, como las proteínas S, N, M y ORF3a (Sekine *et al.*, 2020). Además, su activación se ha relacionado con mejores resultados en la infección por SARS-CoV-2 (Rydyznski *et al.*, 2020).

Por último, además de la resolución de la infección promovida por la respuesta inmune adaptativa, la activación de los linfocitos T y B también desarrolla linfocitos de memoria, fundamental para prevenir reinfecciones (Silva *et al.*, 2022).

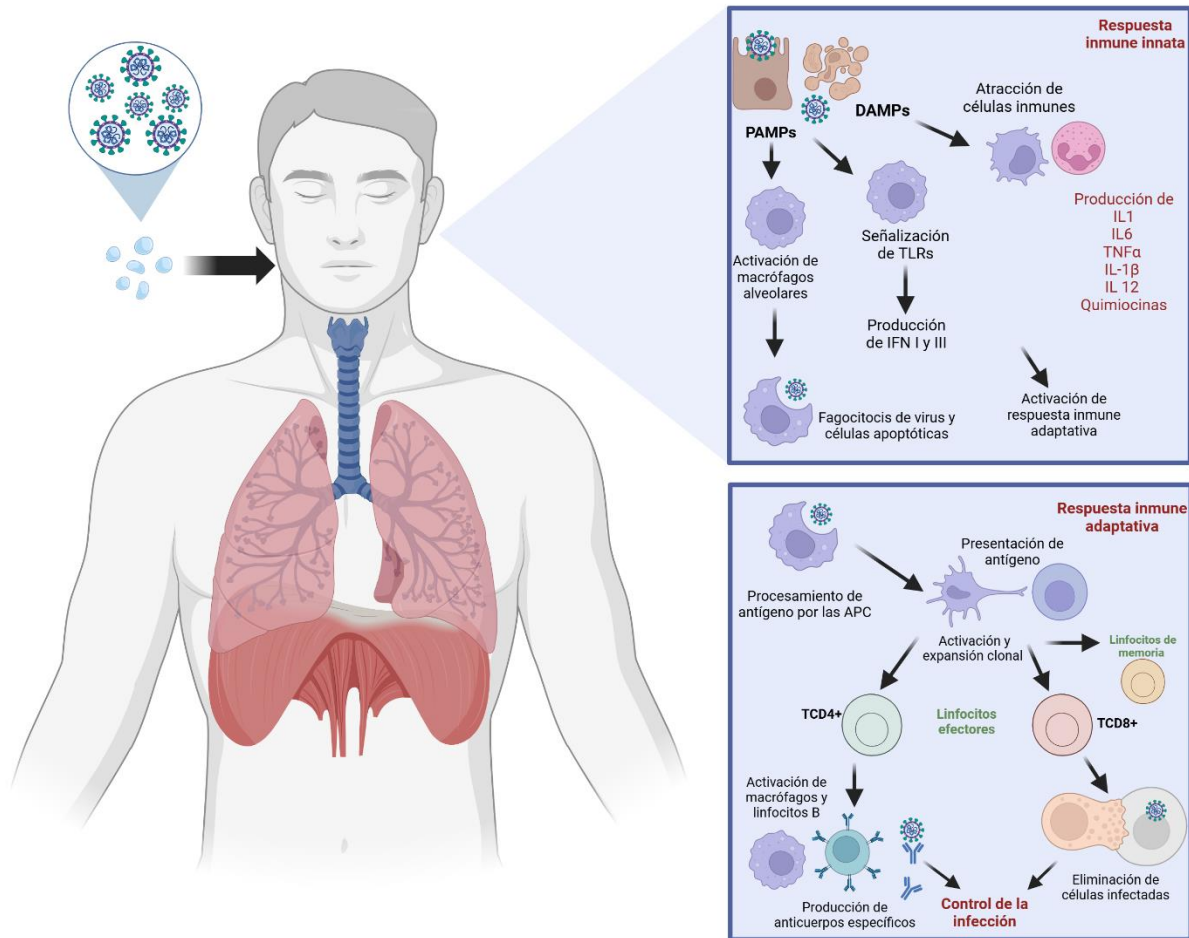


Figura 4. Respuesta inmunitaria innata y adaptativa contra la infección por el SARS-CoV-2. El virus ingresa al cuerpo a partir de pequeñas gotas y aerosoles por la boca, nariz y ojos. La respuesta inmunitaria es local, primero los PAMP del virus son detectados por los PRR como los TLR de las células, atrayendo células inmunes, activando macrófagos alveolares, y la producción de IFN I y III, así como citocinas (IL-1, IL-6, TNF α , IL-1, IL-1 β e IL 12). En la respuesta inmune adaptativa, el procesamiento de los antígenos del SARS-CoV-2 por las APC, lleva consigo a la presentación de antígeno a los linfocitos T, activándolos y produciendo linfocitos T de memoria y efectoras. Los linfocitos T CD4+ activan a los macrófagos y estimulan la producción de anticuerpos específicos por los linfocitos B, en contraparte, los linfocitos T CD8+ eliminan a las células infectadas. El conjunto de estas respuestas controla la infección en la mayoría de los pacientes. Creado con Biorender por Diego-Daza.

1.6 Manifestación clínica de la enfermedad

Aunque las personas de todas las edades pueden presentar COVID-19, las manifestaciones clínicas pueden variar desde asintomática hasta muy grave y el impacto clínico suele ser menor en los niños. Alrededor del 80% de las personas con COVID-19 presenta síntomas leves, pero depende del tipo de cepa de SARS-CoV-2, así como de la edad (Silaghi-Dumitrescu *et al.*, 2023). Por otro lado, también varía entre y dentro de los países, donde se tienen diferente número de infecciones, hospitalizaciones y muertes (Silaghi-Dumitrescu *et al.*, 2023; Zhang *et al.*, 2023b). Según el COVID-19 Treatment guideline de los Institutos Nacionales de la Salud (NIH) en 2024, existen 5 categorías para la severidad del COVID-19 en adultos, que van desde enfermedad asintomática o infección pre-sintomática, hasta enfermedad crítica y la muerte (Tabla 1). La variedad de síntomas que puede experimentar un paciente con COVID-19 son fiebre, tos, dolor de garganta, pérdida del gusto y del olfato, malestar, dolor de cabeza, dolor muscular, náuseas, vómitos, diarrea y fatiga (COVID-19 Treatment Guidelines Panel, 2024; Alsharif & Qurashi, 2021; Singh, 2020).

Tabla 1. Categorización de la severidad del COVID-19, por el COVID-19 Treatment Guidelines Panel, 2024

Categoría de severidad de la enfermedad	Características
Asintomático o infección presintomática	Personas que dan positivo en una prueba de SARS-CoV-2) pero que no presentan síntomas.
Leve	Personas que tienen cualquiera de los diversos signos y síntomas de COVID-19 pero que no tienen dificultad para respirar, disnea o imágenes anormales del tórax.
Moderado	Individuos que muestran evidencia de enfermedad de las vías respiratorias inferiores y que tienen una saturación de oxígeno (SpO ₂) ≥94%.
Severo	Individuos que tienen una SpO ₂ <94%, una relación entre la presión arterial parcial de oxígeno y la fracción de oxígeno inspirado (PaO ₂ /FiO ₂) <300 mmHg, una frecuencia respiratoria

	>30 respiraciones/min o una frecuencia respiratoria >30 respiraciones/min.
Crítico	Individuos que tienen insuficiencia respiratoria, shock séptico o disfunción orgánica múltiple.

1.8 Factores de riesgo

La progresión grave de la enfermedad es explicada por múltiples factores de riesgo que presentan los pacientes (Zhang *et al.*, 2023b). Por ejemplo, se ha visualizado que los hombres tienen un 60% más de probabilidades de presentar COVID-19 severo o de morir que las mujeres (Rozenberg, Vandromme & Martin, 2020; Li *et al.*, 2020). Por otro lado, la edad avanzada podría ser el factor más importante para COVID-19 severo e incluso muerte (Chen *et al.*, 2021), debido a una respuesta inmune comprometida en esta población (Wu *et al.*, 2020).

Otro factor determinante son las comorbilidades preexistentes en los pacientes, ya que los predisponen a infección y a menudo conducen a severidad de la enfermedad. Aproximadamente el 75% de los pacientes hospitalizados presentaron por lo menos una condición médica (Zhang *et al.*, 2023b; Singh *et al.*, 2021). Las comorbilidades que pueden ser factores de riesgo a COVID-19 grave son: diabetes, cáncer, obesidad, VIH, enfermedad renal crónica, hipertensión pulmonar, enfermedad cerebrovascular, enfermedades hepáticas crónicas, enfermedades pulmonares crónicas, discapacidades, fibrosis quística, afecciones cardíacas, trasplantes, trastornos de salud mental, enfermedades de inmunodeficiencia primaria, embarazo, tuberculosis y tabaquismo (Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines (2019, citado por Silaghi-Dumitrescu *et al.*, 2023)).

Por otro lado, la tasa de mortalidad e infección también difiere entre razas y etnias, donde los grupos minoritarios y aquellos de bajo nivel socioeconómico son más vulnerables al COVID-19, debido a factores asociados a las características socioeconómicas como: la falta de sistema de vigilancia adecuados e infraestructuras de atención médica, condiciones de vivienda, pobreza, hacinamiento en el hogar y menor nivel educativo (Khanijahani *et al.*, 2021).

Si bien los factores antes mencionados permiten identificar en gran medida los grupos de riesgo y predecir posibles complicaciones, no son suficientes para explicar casos aparentemente contradictorios, como pacientes jóvenes que desarrollan formas graves de la enfermedad y adultos mayores con comorbilidades que la cursan con manifestaciones leves o incluso asintomáticas (Dong *et al.*, 2020; Georgakopoulou *et al.*, 2021). De tal manera, desde el inicio de la emergencia sanitaria, se han buscado factores genéticos que puedan explicar la susceptibilidad individual a infectarse de SARS-CoV-2 y de presentar COVID-19 grave, principalmente de aquellas proteínas humanas y de la respuesta inmunitaria que tienen contacto con el virus (Hou *et al.*, 2020; Fricke-Galindo & Falfán-Valencia, 2021).

Estudios previos han sugerido que tanto el polimorfismo como las mutaciones de ACE2 y TMPRSS2 desempeñan un papel fundamental en el inicio, el desarrollo y el pronóstico de la infección por SARS-CoV-2 (Li *et al.*, 2022). Por un lado, los polimorfismos genéticos y la expresión de ACE2 pueden contribuir a la susceptibilidad al COVID-19 y sus afecciones cardiovasculares al alterar la vida AGT-ACE2 (Hou *et al.*, 2020), mientras que, algunas variantes de TMPRSS2 afectan su misma expresión en el tejido pulmonar, lo que podría explicar la susceptibilidad mayor a infección en algunas poblaciones que portan estos alelos (Hashemi *et al.*, 2021). El polimorfismo de otros genes relacionados con la inmunidad innata y el metabolismo se han propuesto también como: ACE1 y la proteína transmembrana inducida por interferón 3 (IFITM3 del inglés *Interferon-Induced Transmembrane Protein 3*) (Pecoraro, Cuccorese & Trenti, 2023; de Araújo *et al.*, 2022), componente 3 del complemento (C3), proteína reguladora homeostática del hierro humano (HFE del inglés *Homeostatic Iron Regulator*), regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR del inglés *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*), IFN λ , miembro 1A de la superfamilia del receptor del TNF (TNFRSF1A del inglés *Tumor Necrosis Factor Receptor Superfamily Member 1A*) (Delanghe, De Buyzere & Speeckaert, 2021; Ishak *et al.*, 2022), toll-like receptor 1 (TLL1) (Agwa *et al.*, 2021), entre otros.

Entre los genes más estudiados por su asociación con el COVID-19 destacan los que codifican los antígenos leucocitarios humanos (HLA por sus siglas en inglés *human leukocyte antigens*). Los cuáles han demostrado una fuerte asociación tanto con la susceptibilidad a infección, severidad e incluso protección contra el COVID-19.

1.9 Antígenos leucocitarios humanos (HLA)

Como se mencionó anteriormente, la activación del sistema inmune adaptativo es fundamental para la eliminación del virus, protegiendo contra una progresión grave de la enfermedad (Zhu, Sharma & Chang, 2023). La inmunidad adaptativa se basa en el reconocimiento de antígenos extraños por parte de los receptores de células T (TCR del inglés *T Cell Receptor*), los cuales interactúan con moléculas del MHC (Hernández, 2004). El MHC son un conjunto de genes altamente polimórficos que cumplen un importante papel en la respuesta inmune, debido a que las moléculas que producen son expresadas en la superficie de las células para la presentación de antígeno a los linfocitos T, participando en la aceptación o rechazo del trasplante y la autoinmunidad (López Martínez, Chávez Muñoz y Granados, 2005; Goldberg y Rizzo, 2015). En humanos, al MHC se le denomina HLA y son ampliamente estudiados por su relación con diferentes enfermedades.

La gran diversidad de los alelos HLA se genera a través de distintos mecanismos genéticos, entre los que destacan las mutaciones puntuales, la conversión génica (tanto intralocus como interlocus) y la recombinación homóloga (Adamek *et al.*, 2015). Además, debido a que los HLA pueden conferir protección contra enfermedades infecciosas y son heredables, su polimorfismo está sujeto a presión selectiva. Y, dado que cada localidad enfrenta distintas enfermedades y/o infecciones, se observa una marcada variación geográfica en la distribución de estos alelos (Barquera y Granados, 2013).

La nomenclatura de los alelos HLA ha ido cambiando con el paso de los años. Actualmente, el nombre de un alelo se forma por el prefijo "HLA", seguido por un guión (-) y luego el nombre del locus A, B, C, DP, DQ o DR. Después se coloca un

asterisco (*) como separador y cuatro campos numéricos delimitados por dos puntos (:). El primer campo describe el grupo del alelo, que corresponde con la determinación serológica; y el segundo campo indica la proteína o alelo específico (Chang-Monteagudo *et al.*, 2014) (Fig. 5)

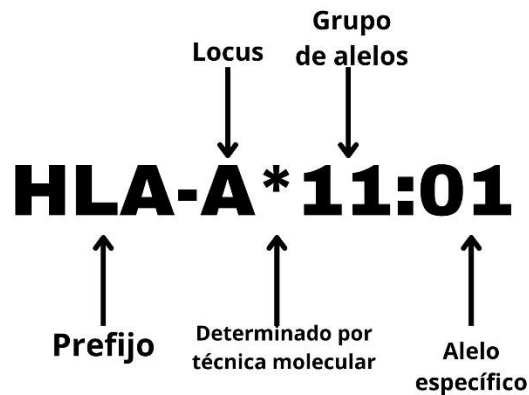


Figura 5. Nomenclatura de los alelos HLA. Creada por Diego-Daza, con base en Chang-Monteagudo *et al.*, 2014.

1.9.1 Ubicación

Los HLA se ubican en el brazo corto del cromosoma 6 (6p21.3), ocupando una distancia cercana a 4,100 kilobases, conteniendo más de 200 genes (Rodey, 2000). Esta región se divide en 3 partes: Cerca del centrómero se encuentran los genes de clase II conteniendo los locus de HLA–DRA, DRB, DQA, DQB, DPA, DPB, DNA, DMA, DMB, DOB entre otros. En una región intermedia se encuentra la región de clase III, que contiene un grupo de genes que codifican varias moléculas que son estructural y funcionalmente diferentes a los HLA de clase I y II, pero que también participan en la respuesta inmune como proteínas del complemento C4, C2 y factor B, así como genes que codifican las proteínas del choque térmico y las citocinas TNF y linfotoxina (LTA, LTB). Y, por último, los genes que codifican las moléculas de clase I como: *HLA–A, B, C*, entre otros, se encuentran en la zona telomérica (Fig. 6) (Rodey, 2000; López Martínez, Chávez Muñoz y Granados, 2005).

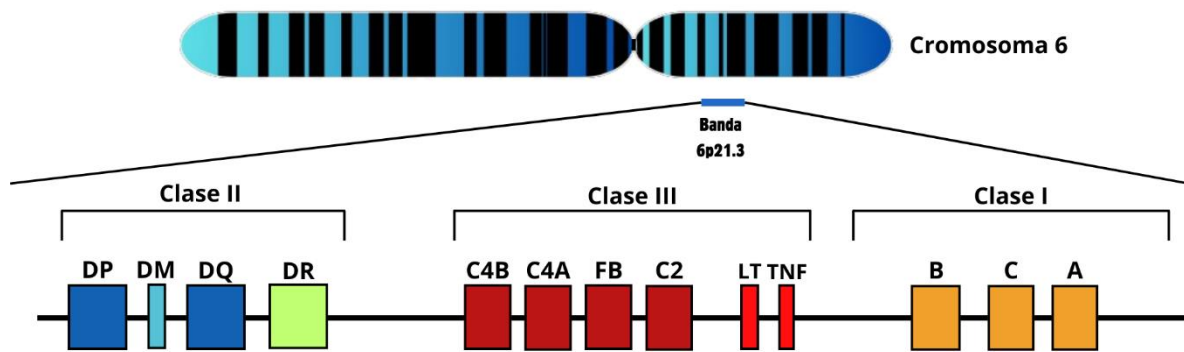


Figura 6. Organización genómica de los HLA en el cromosoma 6 humano. Creado por Diego-Daza, modificado de Abbas, Lichtman y Pillai, 2021.

1.9.2 Estructura de los HLA de clase II

Las moléculas de HLA de clase II son glicoproteínas heterodiméricas conformadas por dos cadenas unidas no covalentemente: α y β . A diferencia de los HLA de clase I, ambas cadenas se encuentran codificadas en el complejo HLA (Rodey, 2000). La cadena β de la región HLA-DR es donde se centra el polimorfismo, por lo tanto, es la más estudiada. En la región extracelular de la molécula existen 4 dominios, los cuáles son: $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$, $\beta 2$. Los dominios $\alpha 1$ y $\beta 1$ forman el surco de unión al péptido antigénico y permite alojar péptidos de 30 aminoácidos o más (Rodey, 2000; López Martínez, Chávez Muñoz y Granados, 2005). Por otro lado, $\alpha 2$ y $\beta 2$ forman la región similar a las inmunoglobulinas, que es invariante y la responsable de establecer contacto con la molécula CD4 de las células T durante la unión con la APC (Fig. 7) (López Martínez, Chávez Muñoz y Granados, 2005).

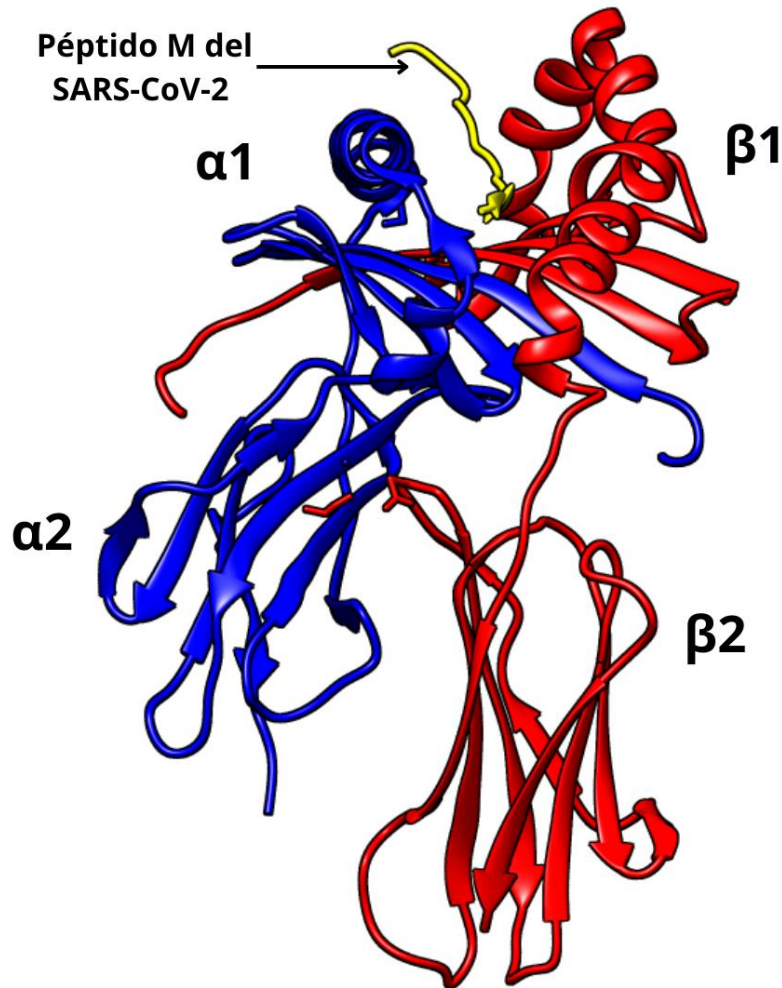


Figura 7. Estructura tridimensional de los HLA de clase II: molécula de HLA-DR1 presentando el péptido de membrana (M) del SARS-CoV-2 (8CME Protein Data Bank). Los dominios $\alpha 1$ y $\beta 1$ forman el surco de unión al péptido antigénico; el polimorfismo de los HLA de clase II se centra principalmente en el surco, lo que determina su interacción con el péptido y por ende su presentación a los linfocitos T.

1.9.3 Función

Los HLA desempeñan una función crucial al presentar antígenos peptídicos a las células T para su activación (Johansson, Partanen y Saavalainen, 2022). Las moléculas de clase I están presentes en todas las células nucleadas y tienen la capacidad de presentar antígenos endógenos a las células T CD8+ (citotóxicas). En contraparte, los HLA de clase II se encuentran principalmente en las APC (macrófagos, células dendríticas y linfocitos B) y presentan antígenos intravesiculares o exógenos a las células T CD4+ (cooperadoras). Los linfocitos T

CD4+ tienen diversas funciones, como activar a los macrófagos para la eliminación de patógenos fagocitados, así como activar a los linfocitos B para la producción de anticuerpos (Vega Robledo, 2009; Abbas, Lichtman y Pillai, 2021).

Para que un péptido pueda ser presentado por los HLA, primero deben de tener un procesamiento previo. En las moléculas de clase II, las proteínas primero deben de ser endocitadas por las APC, posteriormente se procesan en endosomas o lisosomas, y se degradan por acción enzimática hasta obtener pequeños péptidos. La molécula de HLA de clase II que es sintetizada en el retículo endoplásmico (RE) junto con una proteína asociada llamada cadena invariante en el sitio de unión al péptido, es transportada al endosoma que contiene los péptidos. Posteriormente, dentro de la vesícula, la catepsina S elimina la cadena invariante, dejando en su lugar un residuo llamado CLIP, el cual es retirado por HLA-DM. Una vez el surco de unión al péptido se encuentra libre, se puede ensamblar el complejo HLA clase II-péptido antigénico. Finalmente, la vesícula con la molécula de HLA es transportada a la membrana celular para su función (Abbas, Lichtman y Pillai, 2021).

Cuando las moléculas de HLA con su péptido asociado son colocadas en la superficie celular, están preparadas para presentar el antígeno a los TCR de los linfocitos T para su activación (Fig. 8) (López Martínez, Chávez Muñoz y Granados en 2005).

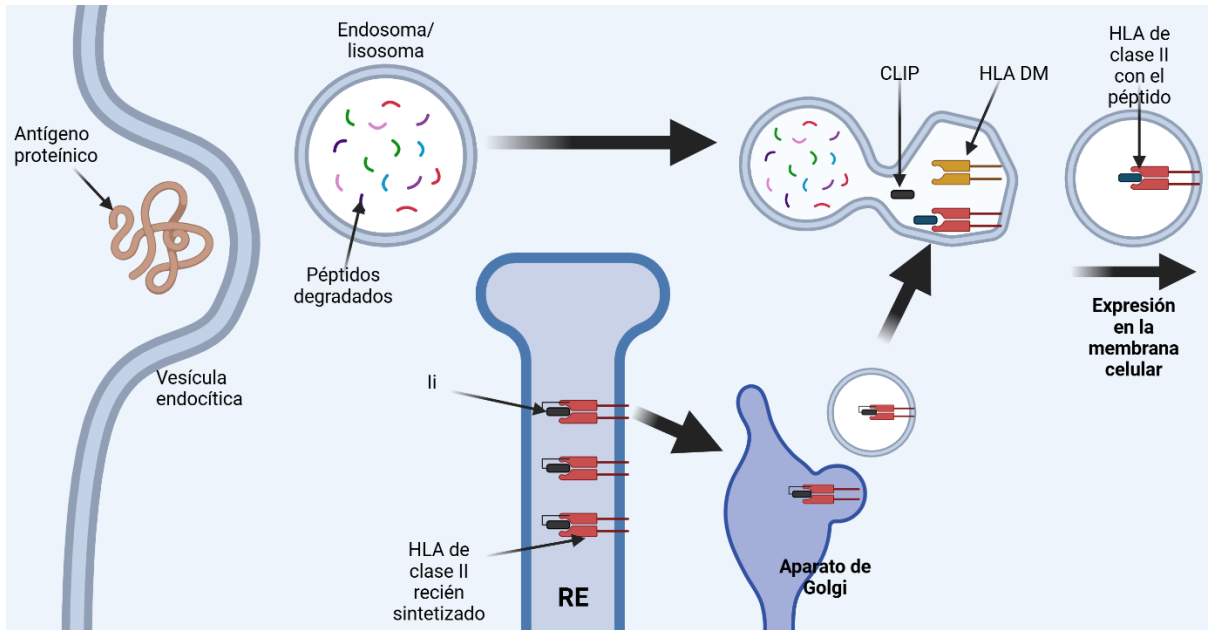


Figura 8. Vía del procesamiento de antígeno de los HLA de clase II. Una vez que las proteínas son endocitadas, se capturan en compartimientos vesiculares (lisosomas/endosomas) donde son degradadas por enzimas. Los HLA de clase II son sintetizados en el retículo endoplasmático junto con una proteína asociada llamada cadena invariante. Posteriormente, la molécula es transportada a los endosomas que contienen los péptidos. Una vez en la vesícula, la cadena invariante se elimina por acción de la catepsina S, dejando un residuo denominado CLIP que después es retirado por HLA-DM. Una vez queda el surco disponible, se puede unir el péptido antigénico. Por último, el complejo HLA clase II-péptido antigénico es transportado a la membrana celular. Creado con Biorender por Diego-Daza, modificado de Abbas, Lichtman y Pillai, 2021.

1.10 HLA y COVID-19

Los genes del sistema HLA son los más polimórficos del genoma humano (Trujillo *et al.*, 2017). De acuerdo con el Instituto Europeo de Bioinformática del EMBL en 2025, se reconocen 28,062 alelos diferentes de HLA clase I y 12,375 alelos de HLA clase II. Debido a su inmenso polimorfismo y su importante función en la activación del sistema inmune adaptativo, se conoce que los diferentes alelos de HLA influyen en la susceptibilidad, la resistencia y la progresión de diferentes enfermedades, como el cáncer, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), el papiloma,

narcolepsia entre muchas otras (Bodmer, 1996; Flores *et al.*, 2003), así como en el COVID-19.

Esto se debe a que el polimorfismo de los HLA se concentra en los exones que codifican el surco de unión del péptido y la región de interacción con los receptores de células T. Por lo tanto, el polimorfismo afecta la geometría, distribución de carga e hidrofobicidad del surco, lo que determina la interacción con los péptidos individuales y la presentación de antígeno que activan a las células T. En pocas palabras, algunos alelos HLA podrían tener una mejor capacidad de presentar péptidos del SARS-CoV-2, logrando activar de manera adecuada a los linfocitos T. De forma contraria, otros alelos podrían tener dificultad en la unión con los péptidos, en consecuencia, la activación de los linfocitos T sería subóptima, lo que favorece una progresión grave de la enfermedad (Augusto y Hollenbach, 2022).

De esta forma, debido a la gran importancia sanitaria del COVID-19 y su asociación con los polimorfismos de HLA dependientes a la zona geográfica, en los últimos años se han realizado múltiples estudios en diferentes poblaciones del mundo, investigando la asociación entre los alelos tanto de HLA clase I como de clase II y la manifestación clínica del COVID-19. Estos estudios se han realizado en Japón, hallando una relación con una progresión severa con la presencia de los alelos *HLA-A*11:01*, *-B*51:01* y *-DRB1*09:01* (Anzures *et al.*, 2021), en Italia con los alelos *HLA-DRB1*15:01*, *-DQB1*06:02*, *-B*27:07*, *-C*04:01* y *-DRB1*08:01* (Novelli *et al.*, 2020; Littera *et al.*, 2020), *HLA-DRB1*04*, *-B*38*, *-A*68*, *-A*24* y *-DRB1*01* en Irán (Farahani *et al.*, 2021; Ebrahimi *et al.*, 2021) y en España con los alelos *HLA-A*11:01* y *-C*04:01*, mientras que *-B*14:02* y *-C*08:02* con un menor riesgo de infección (Castro-Santos *et al.*, 2023). Por otro lado, también se ha encontrado asociación a infección, como los alelos *HLA-C*07:29*, *-C*08:01G*, *-B*15:27*, *-B*40:06*, *-DRB1*04:06* y *-DPB1*36:01* en China (Wang *et al.*, 2020), *HLA-DQB1*06* y *-DRB1*13:02* en Reino Unido (Poulton *et al.*, 2020; Astbury *et al.*, 2022), *HLA-DRB1*11* y *-DRB1*12* en Burkina Faso (Ouedraogo *et al.*, 2023), y *-DRB1*08:02* en un grupo hispano y *-A*30:02* en afroamericanos de Estados Unidos (Schindler *et al.*, 2021). Así como, mayor mortalidad con la presencia de los alelos *HLA-A*11*, *-C*01* y *-DQB1*04* en España (Lorente *et al.*, 2021). De la misma manera, se han

asociado alelos con la supervivencia, como *HLA-B*15* en Egipto (Abdelhafiz *et al.*, 2022) y *HLA-B*14:02* y *-C*08:02* con un menor riesgo de infección en España (Castro-Santos *et al.*, 2023). En Chiapas, México, se reconoció a *HLA-A*68* como un alelo ancestral protector y a *HLA-DRB1*03* como uno potencial a conferir protección (Hernández-Doño *et al.*, 2022). Por otro lado, el alelo *HLA-DRB1*01* ha mostrado una posible correlación con un mayor riesgo de COVID-19 fatal, según análisis bioinformáticos (Romero-López *et al.*, 2021). Además, en un grupo hispano de Estados Unidos, el alelo *HLA-DRB1*08:02* se asoció con mayor riesgo de infección (Schindler *et al.*, 2021). Estas asociaciones destacan la importancia del polimorfismo del locus *HLA-DRB1* en la población mexicana para comprender mejor el impacto de las variaciones genéticas en la susceptibilidad y respuesta al COVID-19. Sin embargo, a pesar de la gran diversidad genética de México, reflejada por su amplia historia de intercambio genético (Barquera y Granados, 2013), y la gran heterogeneidad en la manifestación clínica del COVID-19 en el país, existe una notable escasez de investigaciones sobre la asociación de los alelos HLA con la enfermedad.

2. Justificación

La reciente pandemia ocasionada por el SARS-CoV-2 dejó numerosos daños a nivel social, económico y de salud alrededor de todo el mundo, donde México estuvo dentro de los principales países más afectados con un número elevado de casos, hospitalizados y muertes. La manifestación clínica de la infección por SARS-CoV-2 en el país fue muy variable entre individuos y si bien factores como la edad, sexo y comorbilidades han sido clave para identificar grupos de riesgo, no son suficientes para explicar todos los casos, como aquellos en los que personas jóvenes y aparentemente sanas desarrollaron formas graves de la enfermedad, o adultos mayores con múltiples comorbilidades que presentaron cuadros leves o incluso asintomáticos. En este contexto, en un país con una composición genética tan diversa como lo es México, el trasfondo genético toma relevancia, como los alelos de *HLA-DRB1* portados por el huésped que podrían explicar la susceptibilidad individual a desarrollar síntomas de COVID-19 y cuya asociación ya ha sido

reportada en población hispana. La identificación de marcadores genéticos de susceptibilidad a infección sintomática del SARS-CoV-2 contribuirá a la identificación de grupos prioritarios y resaltará la importancia del papel de los genes como los HLA en esta y futuras pandemias. De esta forma, el presente trabajo permitirá contribuir al entendimiento de los factores genéticos asociados a la manifestación clínica del COVID-19, ofreciendo así nuevas perspectivas de la inmunogenética y la variabilidad genética en enfermedades virales infecciosas en México.

3. Pregunta de investigación

¿Existe una asociación entre el polimorfismo del locus *HLA-DRB1* y la protección y/o susceptibilidad a la infección sintomática por SARS-CoV-2 en individuos de la zona metropolitana del Valle de México (ZMVM)?

4. Objetivos

General

-Analizar la asociación entre el polimorfismo del locus *HLA-DRB1* y la protección y/o susceptibilidad a la infección sintomática por SARS-CoV-2 en pacientes residentes de la ZMVM.

Particulares

-Tipificar los alelos del locus *HLA-DRB1* en pacientes con antecedentes de infección sintomática por SARS-CoV-2 y en individuos sin antecedentes de infección y/o síntomas, residentes de la ZMVM.

-Evaluar la asociación entre los alelos de *HLA-DRB1* identificados y la presencia de infección sintomática por SARS-CoV-2 mediante análisis estadísticos.

-Identificar y describir los alelos de *HLA-DRB1* con mayor frecuencia en la población residente de la ZMVM.

5. Hipótesis

La protección y/o susceptibilidad a la infección sintomática por SARS-CoV-2 depende, entre otros factores, del polimorfismo de las moléculas de *HLA-DRB1* en las poblaciones de la ZMVM.

6. Materiales y métodos

6.1 Descripción del área de estudio

La ZMVM es un centro de decisiones políticas y económicas que concentra un gran porcentaje de la población de México. Se ubica dentro del valle de México, el cual se ubica sobre los 19°20' de Latitud Norte y 99°05' de Longitud Oeste, formando parte de una cuenca que tiene una elevación promedio de 2,240 msnm¹ (Gobierno del Distrito Federal, 2002; Consejo Nacional de Población, 2024). La ZMVM está conformada 16 alcaldías de la Ciudad de México, 45 municipios del estado de México y dos de Hidalgo. Tiene una extensión territorial de 7,854 km² y 21,804,515 pobladores. Debido a las altas tasas de inmigración entre los años 1970-1980, la ZMVM está ampliamente poblada por inmigrantes de diferentes zonas rurales de México, reflejándose su amplia heterogeneidad genética. Por otro lado, también ha sido lugar de migración de migrantes extranjeros, proviniendo principalmente de Estados Unidos, Venezuela y Colombia en los últimos años (Espejel-Mena, 2019; secretaria de Economía, s.f).

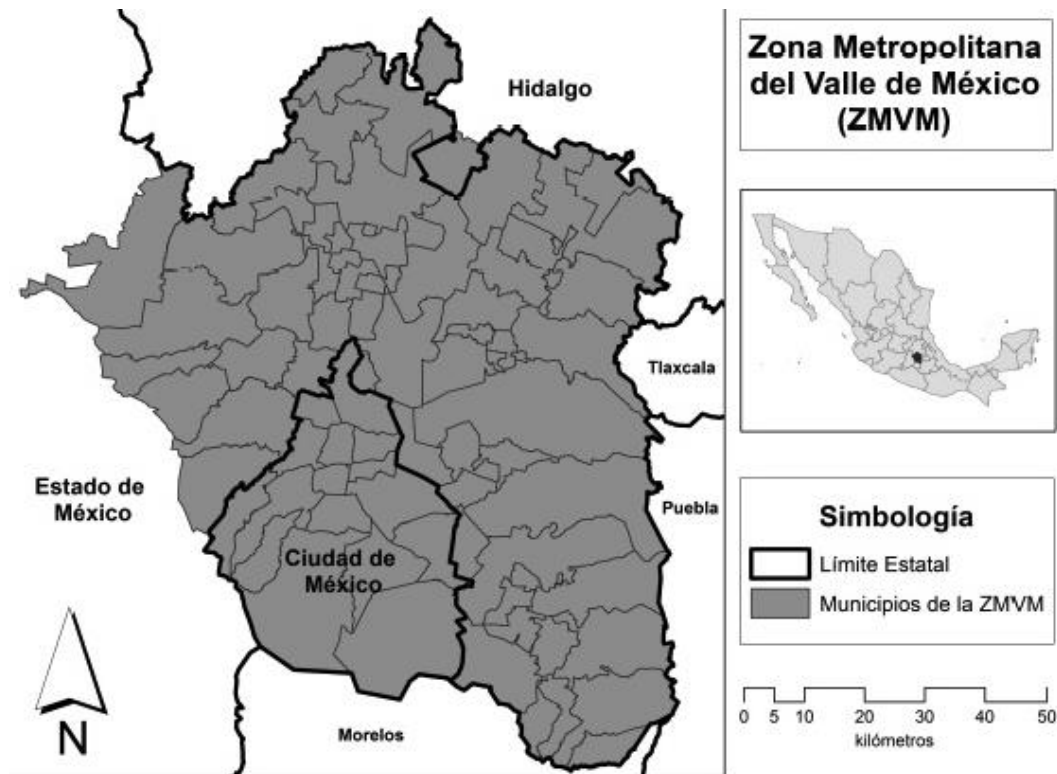


Figura 9. Mapa de la Zona Metropolitana del Valle de México. Elaboración de Alan Immit López Meza con base en CONAPO, SEDESOL E INEGI, 2012. Tomada de Salinas-Arreortua, 2017.

6.2 Consideraciones éticas

El protocolo fue aprobado por los Comités de Investigación y Ética de la Investigación, Facultad de Medicina, UNAM (FM/DI/059/2023). Antes de la toma de muestra, a cada individuo se le proporcionó un consentimiento informado con el objetivo de hacerle saber procedimientos, riesgos y objetivos de la investigación.

6.3 Población de estudio

El estudio se desarrolló en el laboratorio de Inmunología de la Unidad de Investigación en Medicina Experimental “Dr. Ruy Pérez Tamayo” de la Facultad de Medicina, UNAM, ubicado en el Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga SSA, CDMX.

Entre los meses de agosto del 2023 y septiembre del 2024, se inscribieron pacientes adultos residentes de la ZMVM (Ciudad de México y área conurbada), genéticamente no relacionados entre sí, que cumplieron con los siguientes criterios: 1) diagnóstico clínico positivo para SARS-CoV-2 por RT-PCR, 2) seropositivos por SARS-CoV-2, 3) síntomas debido a COVID-19, 4) sin síntomas relacionados a otras enfermedades respiratorias, y 5) sin enfermedades autoinmunes. Este grupo fue clasificado como pacientes.

Por otro lado, se conformó un grupo control con individuos aparentemente sanos que cumplieron con las mismas características demográficas, además de los siguientes criterios: 1) sin antecedentes de infección y/o síntomas durante la pandemia por COVID-19, 2) seronegativos a SARS-CoV-2 (títulos menores de 0.520 DO, ELISA), 3) sin síntomas de COVID-19 al momento de la toma de muestra, y 4) sin enfermedades autoinmunes.

El día de recolección de muestra, todos los participantes fueron entrevistados para conocer los datos clínicos relevantes de la investigación como: sexo, edad, peso, talla, comorbilidades y su historial con el COVID-19.

6.4 Obtención de muestra

Se recolectaron 5 mL de sangre periférica de cada individuo en tubos Vacutainer® con EDTA como anticoagulante. Las muestras se mantuvieron en refrigeración a 4°C hasta su uso.

6.5 Extracción de DNA por salting out modificada (Miller, Dykes & Polesky, 1988)

Las muestras de sangre se centrifugaron a 3,500 rpm durante 7 minutos para separar el plasma, el paquete de leucocitos y los eritrocitos. El anillo de leucocitos (1,000 µL) se transfirió a un tubo de 2 mL. Posteriormente, a cada tubo se le agregaron 800 µL de Buffer de lisis 1 (0.3 M de sacarosa, 10 mM de Tris-HCl, 5 mM de MgCl₂, 1% Tritón X-100, y agua destilada). La mezcla se homogeneizó y se

centrifugó a 12,000 rpm durante 5 minutos. El sobrenadante se retiró con micropipeta. Las muestras se lavaron hasta 3 veces hasta eliminar todos los eritrocitos.

Posteriormente, se retiró el Buffer de lisis 1 y se añadieron 400 μ L de Buffer de lisis 2 (0.075 M de NaCl, 0.024 M de Na-EDTA, ajustado a pH 8 con NaOH 4 M). El sedimento se resuspendió utilizando un vórtex. A continuación, se añadieron 10 μ L de SDS al 20% y 110 μ L de perclorato de sodio 5 M para separar el DNA de las proteínas, mezclando durante 10 minutos en un agitador. Después, se colocaron 200 μ L de cloruro de sodio 5 M y se agitó con vórtex

Después de centrifugar la mezcla a 12,000 rpm durante 5 minutos, el sobrenadante se recolectó y se colocó en tubo nuevo. Utilizando el mismo volumen de isopropanol a -20°C , el DNA se precipitó y se centrifugó a 12,000 rpm durante 5 minutos. El isopropanol se eliminó mediante decantación. El DNA obtenido se lavó tres veces con 700 μ L de etanol al 70% a -20°C , y se centrifugó a 12,000 rpm durante 1 minuto para cada lavado.

Finalmente, el etanol se decantó y el DNA se secó a temperatura ambiente hasta eliminar todo el etanol. El DNA seco se disolvió en 100 μ L de agua bidestilada.

6.6 Cuantificación y pureza de DNA por espectrofotometría

La concentración del DNA obtenido se calculó midiendo la absorbancia a 260 nm utilizando un espectrofotómetro NanoDrop 2000™. Posteriormente se realizaron mediciones a 280 y 230 nm, y se estimó la pureza mediante las relaciones A_{260}/A_{280} y A_{260}/A_{230} .

6.7 Electroforesis

La integridad del DNA se evaluó mediante electroforesis en gel de agarosa al 0.8%, teñido con GelRed y visualizado con luz UV en un transiluminador MacroVue UV-20™.

6.8 Tipificación de HLA-DRB1 por secuenciación NGS

La tipificación de *HLA-DRB1* se llevó a cabo a través de la empresa CD Genomics (SUITE 111, 17 Ramsey Road, Shirley, NY 11967, USA), utilizando secuenciación de próxima generación (NGS, por sus siglas en inglés *next generation sequencing*) según los protocolos estándar de la empresa. La secuenciación se realizó en la plataforma SMRT (*Single Molecule Real-Time*) de PacBio y los datos obtenidos se analizaron mediante análisis bioinformáticos para identificar las variables alélicas.

Las tecnologías de secuenciación NGS han permitido secuenciar DNA y RNA de forma más precisa, rápida y económica en comparación con métodos antiguos como la secuenciación de Sanger. No obstante, también ha tenido varias limitaciones como las longitudes de lectura cortas, especialmente inadecuado para genes tan polimórficos como los que codifican a los HLA. De tal manera, debido a que la secuenciación SMRT puede secuenciar en tiempo real y no requiere una pausa entre los pasos de lectura, ha sido una alternativa que supera las limitaciones inherentes a este tipo de secuenciación (Rhoads, & Au, 2015).

De acuerdo a PacBio en 2020, el fundamento de la técnica de secuenciación SMRT consiste en los siguientes pasos:

Primero, se prepara una SMRTbell, una biblioteca en la que a las moléculas de DNA previamente fragmentadas se les coloca adaptadores de horquilla a los extremos donde se adhieren los primers de secuenciación, formando una plantilla circular para que pueda trabajar la DNA polimerasa (Fig. 10).

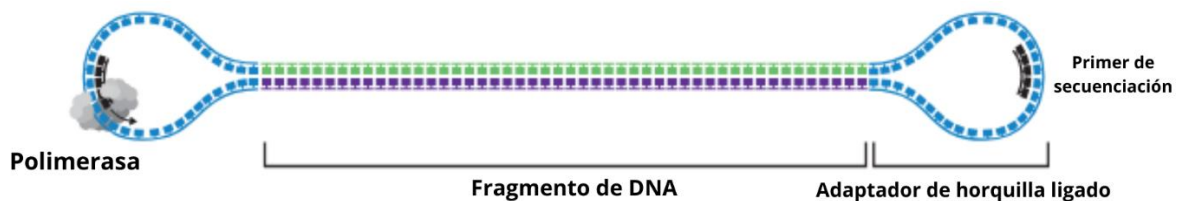


Figura 10. Plantilla SMRTbell. Tomada de PacBio, 2020.

A la unidad de secuenciación se le denomina SMRTcell, una celda que contiene 8 millones de pocillos diminutos llamados guías de onda de modo cero (ZMW del inglés *Zero-Mode Waveguide*). Cada SMRTbell se inmoviliza en un ZMW, para después colocar la polimerasa en cualquiera de los adaptadores de horquilla y

comenzar con la replicación. Al ZMW se le agregan nucleótidos marcados con fluorescencia que emiten diferentes longitudes de onda para identificarlos. De tal manera, a medida que la polimerasa incorpora un nucleótido, se emite una longitud de onda que es detectada en tiempo real. Cada incorporación se registra en un formato que luego se puede analizar utilizando herramientas en el instrumento, así como software adicional. Este proceso permite secuenciar la misma molécula de DNA varias veces, lo que genera lecturas largas de alta precisión, o lecturas HiFi que posteriormente son analizadas.

6.9 Análisis estadístico

Las frecuencias alélicas de los pacientes y el grupo control se obtuvieron mediante conteo directo. Tanto las asociaciones estadísticas de las frecuencias alélicas del locus *HLA-DRB1*, y las comorbilidades presentes con la manifestación clínica de la enfermedad se analizaron mediante chi-cuadrado y con prueba exacta de Fisher. Los valores de p inferiores a 0.05 se consideraron estadísticamente significativos y se corrigieron por el método de Bonferroni. Para la estimación de riesgo se calcularon los odds ratios y los intervalos de confianza al 95% (IC del 95%). Se utilizó el software Epi-info (versión 6, Center of Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA) para las estimaciones. Cuando las asociaciones entre los alelos HLA y la infección sintomática por SARS-CoV-2 resultaron estadísticamente significativas mediante chi-cuadrado, se procedió a realizar un análisis de regresión logística multivariada con el fin de ajustar por posibles factores de confusión. Este análisis se llevó a cabo utilizando el software Jamovi, versión 2.4.8 (The jamovi project, 2024).

7. Resultados

7.1 Características demográficas de controles y pacientes

Desde agosto de 2023 hasta septiembre de 2024, se reclutaron un total de 150 individuos provenientes de distintas alcaldías y municipios de la ZMVM: en total, se vieron representadas 14 de las 16 alcaldías de la CDMX, en contraste con 22 de 45 municipios del Estado de México (Fig. 11).

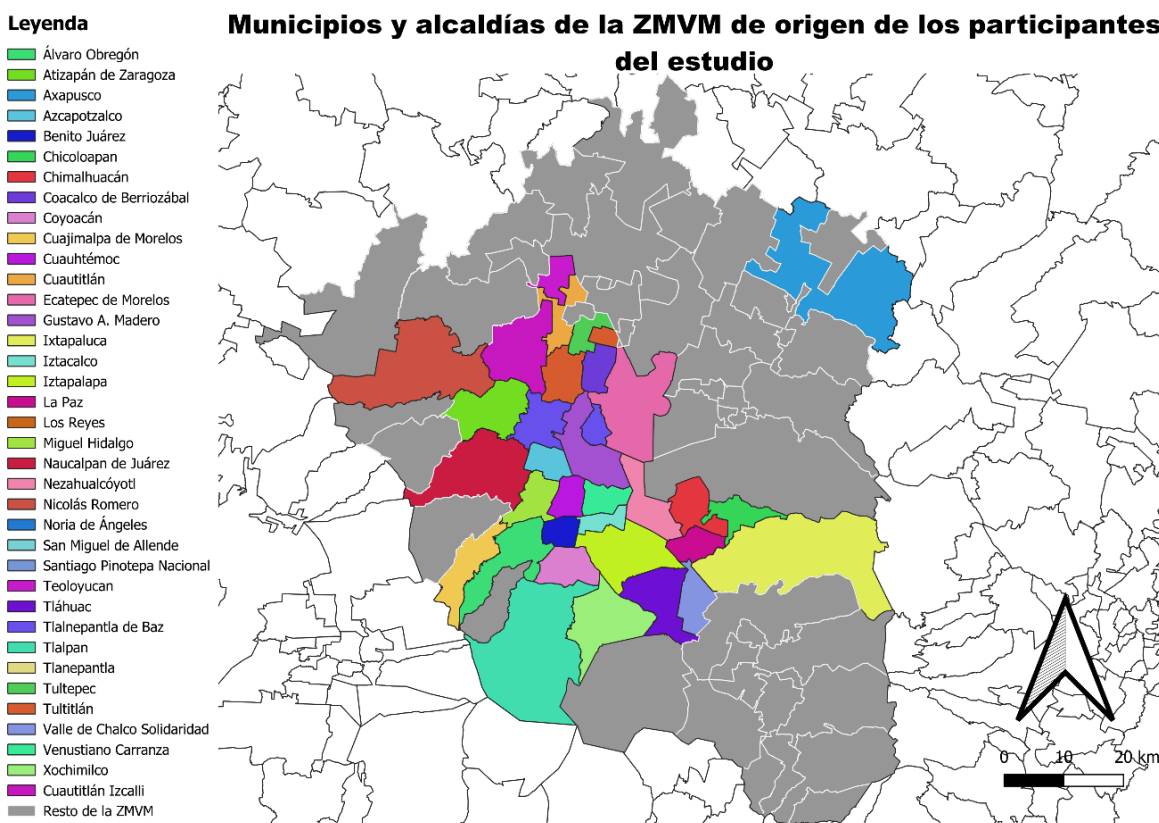


Figura 11. Mapa de los municipios y alcaldías de la ZMVM de origen de los participantes del estudio. Los participantes provinieron de 14 de 16 alcaldías de la CDMX y 22 de 45 municipios del Estado de México pertenecientes a esta zona metropolitana. Mapa con base en INEGI 2012. Realizado por Diego-Daza en QGIS 3.40.7.

Del total de participantes, 90 fueron pacientes que reportaron síntomas durante su infección por SARS-CoV-2, con una edad media de 33.6 años. El grupo control estuvo conformado por 60 individuos sin antecedentes de síntomas y/o infección,

con una edad media de 29.15 años. Los datos demográficos se presentan en la tabla 2.

Tabla 2. Datos demográficos de pacientes y controles						
	Total	Género (%)		Media	Edad	
		Masculino	Femenino		Menor	Mayor
Pacientes	90	43.4	56.6	33.6	18	86
Controles	60	31.6	68.4	29.15	18	83

No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a edad, índice de masa corporal (IMC) y sexo, según las pruebas de chi cuadrado y U de Mann-Whitney ($p=0-05$). Asimismo, la edad avanzada no mostró una asociación estadísticamente significativa.

En cuanto a las comorbilidades, las más frecuentes fueron obesidad (13 en el grupo de pacientes vs. 5 en el grupo control), tabaquismo (11 vs. 7), diabetes (4 pacientes), enfermedades digestivas crónicas (4 pacientes vs. 4 controles) e hipertensión (4 pacientes vs. 1 control), en general con mayor prevalencia en el grupo de pacientes. Sin embargo, ninguna de estas diferencias fue estadísticamente significativa según la prueba de chi cuadrado. Los datos correspondientes a las principales comorbilidades se presentan en la tabla 3

Tabla 3. Características clínicas de pacientes y controles		
	Pacientes	Controles
Edad avanzada (>60 años) n (%)	7 (7.77%)	3 (5%)
Comorbilidades n (%)		
Obesidad	13 (14.44%)	5 (8.33%)
Diabetes	4 (4.44%)	0 (0%)
Enfermedades digestivas crónicas	4 (4.44%)	4 (6.66%)
Tabaquismo	11 (12.22%)	7 (11.66%)
Hipertensión	4 (4.44%)	1 (1.16%)
Depresión	1 (1.1%)	3 (5%)
Resistencia a la insulina	0 (0%)	2 (3.33%)
Cirugía	1 (1.1%)	1 (1.16%)
Hipotiroidismo	2 (2.22%)	2 (3.33)
Fibrosis pulmonar	1 (1.1%)	0 (0%)
Prediabetes	1 (1.1%)	0 (0%)
Hígado graso	0 (0%)	1 (1.16%)

7.2 Extracción del material genético

Después a la obtención de las muestras sanguíneas de cada individuo, se extrajo el DNA a través de la técnica de *salting out* modificada. El rendimiento fue óptimo,

con una concentración de DNA promedio de 411.14 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$. Por otro lado, la relación entre las absorbancias 260/280 y 260/230 fue de 1.85 y 2.16 respectivamente.

7.3 Integridad de DNA

La integridad de las 150 muestras de DNA extraídas de los individuos se evaluó mediante electroforesis en gel de agarosa al 0.8%. En el gel se observó un barrido de DNA que culmina en una barra íntegra en la mayoría de los casos (Fig. 12).

En general, se obtuvo un material genético con una pureza e integridad óptimas, adecuado para su secuenciación y tipificación de *HLA-DRB1*.

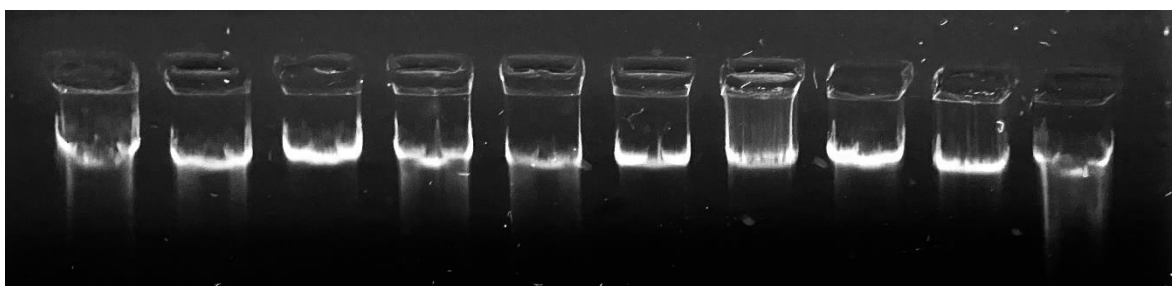


Fig. 12. Electroforesis en gel de agarosa al 0.8% de las muestras de pacientes y controles. Se observa una integridad óptima en la mayoría de los casos.

7.4 Frecuencias alélicas

Se tipificó el locus *HLA-DRB1* de pacientes y controles pertenecientes a la zona metropolitana del Valle de México. Se detectaron un total de 38 alelos diferentes en una muestra de 150 individuos, de los cuales 27 presentaron frecuencias muy bajas. De estos, los alelos más frecuentes fueron *HLA-DRB1*08:02* (f.a 0.18), *HLA-DRB1*04:07* (f.a 0.1) y *HLA-DRB1*14:06* (f.a 0.08) (Tabla 4). Estos hallazgos son consistentes con lo reportado por diversos autores, quienes han documentado que dichos alelos son altamente prevalentes en la población mexicana y están asociados con ascendencia amerindia del centro del país, lo cual es congruente con el origen étnico de la población de estudio (Arnaiz-Villena *et al.*, 2000; Barquera *et al.*, 2008; Zúñiga *et al.*, 2013; Suarez-Trujillo *et al.*, 2023).

Dado que múltiples alelos presentaron frecuencias muy bajas, pero pueden agruparse según el primer campo de la nomenclatura HLA (por ejemplo, *HLA-DRB1*14*), se realizó el análisis en dos niveles: primero por grupo de alelos, con el fin de identificar asociaciones generales y aumentar la frecuencia combinada (mejorando así el poder estadístico) (Tabla 4), y posteriormente por alelos específicos, para determinar si alguna variante particular se encontraba asociada con la enfermedad (Tabla 5).

Tabla 4. Grupos de alelos HLA y su asociación a infección sintomática por SARS-CoV-2 en la población de la zona metropolitana del Valle de México

<i>HLA-DRB1*</i>	Pacientes N=90		Controles N=60		<i>p</i>	OR (IC95%)	<i>p</i> ajustada
	n	f.a	n	f.a			
14	16	0.08	25	0.20	0.003	0.37 (0.18-0.72)	0.03
08	31	0.17	30	0.25	0.1	0.62 (0.35-1.09)	1
04	45	0.25	30	0.25	0.1	1 (0.58-1.70)	1
07	13	0.072	6	0.05	0.59	1.47 (0.54-4)	5.9
01	12	0.066	3	0.025	0.1	2.78 (0.76-10.08)	1
16	14	0.077	4	0.033	0.18	2.44 (0.78-7.61)	1.8
15	11	0.061	7	0.058	1	1.05 (0.39-2.79)	10
13	10	0.055	7	0.058	1	0.94 (0.35-2.56)	10
11	11	0.061	5	0.041	0.6	1.49 (0.50-4.42)	6
03	10	0.055	1	0.008	0.054	7 (0.88-55.41)	0.54

N= Número de muestras, **n:** Número de alelos, **f.a:** Frecuencia alélica. **OR:** Odds ratio, **IC:** Intervalo de confianza.

Tabla 5. Alelos *HLA* y su asociación a infección sintomática por SARS-CoV-2 en la población de la zona metropolitana del Valle de México

<i>HLA-DRB1</i> *	Pacientes N=90		Controles N=60		<i>p</i>	OR (IC95%)	<i>p</i> ajustada
	n	f.a	n	f.a			
08:02	26	0.144	30	0.25	0.0215	0.5 (0.28-0.91)	0.2365
04:07	16	0.08	14	0.11	0.43	0.73 (0.34-1.57)	0.43
14:06	10	0.055	14	0.116	0.055	0.44 (0.19-1.03)	0.605
07:01	13	0.072	6	0.05	0.43	1.47 (0.54-4)	4.73
04:04	12	0.066	4	0.033	0.2	2.07 (0.65-6.58)	3.19
16:02	12	0.066	4	0.033	0.29	2.07 (0.65-6.58)	3.19
14:02	5	0.027	9	0.075	0.09	0.35 (0.11-1.07)	0.99
15:01	9	0.05	5	0.041	0.73	1.21 (0.39-3.70)	8.03
04:11	6	0.033	6	0.05	0.47	0.65 (0.20-2.08)	5.17
03:01	9	0.05	1	0.008	0.054	6.26 (0.78-50.09)	0.59
11:01	6	0.033	3	0.025	0.67	1.34 (0.32-5.48)	7.37

N= Número de muestras, n: Número de alelos, f.a: Frecuencia alélica. OR: Odds ratio, IC: Intervalo de confianza.

El análisis mediante chi-cuadrado entre pacientes y controles mostró diferencias estadísticamente significativas en las frecuencias alélicas del alelo *HLA-DRB1*08:02* (OR = 0.5; IC95%: 0.28-0.91; $p= 0.0215$) y el grupo de alelos *HLA-DRB1*14* (OR = 0.37; IC95%: 0.18-0.72; $p= 0.003$). Ambos incrementaron su frecuencia en individuos sin antecedentes ni síntomas de COVID-19 (25% y 20% en controles, frente a 14% y 8% en pacientes, respectivamente), lo que sugiere un

posible efecto protector frente a la enfermedad. Sin embargo, tras aplicar la corrección de Bonferroni, solo el grupo de alelos *HLA-DRB1*14* mantuvo la significancia ($pC= 0.003$), mientras que *HLA-DRB1*08:02* la perdió ($pC= 0.23$). No obstante, este último mostró una tendencia hacia la protección que podría alcanzar significancia con un mayor tamaño de muestra.

Posteriormente, se realizó una regresión logística multivariada ajustada por edad, sexo, IMC y presencia de comorbilidades, en la que *HLA-DRB1*14* mostró una asociación estadísticamente significativa con un menor riesgo de infección sintomática por SARS-CoV-2 (OR = 0.35; IC95%: 0.16–0.76; $p = 0.008$). Esto nos sugiere que los portadores de este alelo tienen aproximadamente 3 veces menos probabilidades de desarrollar síntomas tras la infección por SARS-CoV-2, en comparación con los no portadores.

En conjunto, estos resultados indican que *HLA-DRB1*14* podría tener un papel protector frente a la infección sintomática por SARS-CoV-2 en individuos de la zona metropolitana del Valle de México. Asimismo, *HLA-DRB1*08:02* mostró una tendencia hacia la protección contra la enfermedad, aunque dicha asociación no alcanzó significancia estadística.

8. Discusión

En este trabajo, si bien la edad avanzada y las comorbilidades fueron más frecuentes en el grupo de pacientes que en el de controles, ninguna de estas variables mostró una asociación estadísticamente significativa con la infección por SARS-CoV-2. Este hallazgo es consistente con lo reportado por Hernández-Doño y colaboradores (2022), quienes, en su estudio sobre alelos HLA y COVID-19 en población de Tapachula, Chiapas, México, tampoco encontraron asociaciones significativas con comorbilidades, con excepción de la disnea. No obstante, otros estudios han reportado asociaciones positivas entre COVID-19 y diversos factores clínicos como edad avanzada, diabetes, hipertensión, enfermedad coronaria, EPOC y enfermedades autoinmunes (Akçay *et al.*, 2023; Basir *et al.*, 2022; Littera *et al.*,

2020). En particular, es bien conocido que estos factores incrementan el riesgo de presentar formas graves de COVID-19 o incluso mortalidad (Zhang *et al.*, 2023b; Shilagui *et al.*, 2023), siendo la edad avanzada uno de los principales factores de riesgo debido al deterioro y la desregulación del sistema inmunitario (Chen *et al.*, 2021). En este contexto, nuestros resultados podrían explicarse por las características demográficas de la cohorte analizada, compuesta en su mayoría por individuos jóvenes con una media de edad cercana a los 30 años, y con una baja representación de personas mayores (solo 7 individuos de edad avanzada entre los pacientes y 3 entre los controles), así como por una baja frecuencia de comorbilidades, probablemente atribuible a esa misma razón.

En cuanto a las asociaciones del locus *HLA-DRB1* con la enfermedad, en el presente estudio encontramos que el grupo de alelos *HLA-DRB1*14* parece tener un efecto protector frente a la infección sintomática por SARS-CoV-2. Este hallazgo concuerda parcialmente con lo reportado por Basir *et al.* (2022) en una población iraní, donde se observó una tendencia similar hacia un efecto protector, aunque esta asociación no conservó significancia estadística tras la corrección por pruebas múltiples. Por otro lado, nuestros resultados contrastan con lo encontrado por Mashayekhi *et al.* (2023), en un estudio de casos y controles también realizado en población iraní, en el cual *HLA-DRB1*14* se asoció con formas más graves de COVID-19. De forma similar, Akcay *et al.* (2023) reportaron una asociación entre este alelo y una mayor susceptibilidad a la infección en pacientes turcos con trasplante renal, un grupo caracterizado por inmunosupresión crónica. Estas discrepancias pueden atribuirse tanto al contexto clínico (debido a que las condiciones inmunológicas de personas inmunocomprometidas difieren de las de la población general) como a la variabilidad genética entre poblaciones. Finalmente, Letovsky *et al.* (2025) encontraron que *HLA-DRB1*14:06*, frecuente en población hispana, se asocia con mayor probabilidad de positividad en pruebas PCR para SARS-CoV-2. No obstante, cabe destacar que dicho estudio evaluó únicamente la positividad diagnóstica, sin considerar la manifestación de la enfermedad, mientras que el presente trabajo se centró en la presencia de síntomas. Por lo tanto, ambos resultados no son necesariamente contradictorios.

Por otro lado, se encontró que el alelo *HLA-DRB1*08:02* fue más frecuente en individuos sin antecedentes ni síntomas de COVID-19, que en aquellos que presentaron síntomas, sugiriendo una tendencia hacia un efecto protector frente a la infección sintomática. Curiosamente, el serotipo *HLA-DRB1*08* ha mostrado asociaciones contradictorias en otros estudios; por ejemplo, ha sido vinculado con una mayor susceptibilidad a infectarse por SARS-CoV-2 en población saudí (Naemi *et al.*, 2021) y con mayor probabilidad de desarrollar la enfermedad en población italiana (Amoroso *et al.*, 2021). En concordancia con estos hallazgos, Littera *et al.* (2020) reportaron que el alelo específico *HLA-DRB1*08:01* se encontró exclusivamente en pacientes hospitalizados con COVID-19, lo que sugiere un papel de susceptibilidad en el curso de la enfermedad. Sin embargo, en otro estudio realizado por Tymoniuk *et al.* (2024), el mismo alelo mostró mayor frecuencia en personas con COVID-19 leve, indicando un efecto protector frente a formas graves. Además, otro alelo del mismo grupo, *HLA-DRB1*08:03*, se asoció con menor riesgo de positividad para SARS-CoV-2 en población con ascendencia asiática e isleña del Pacífico (Letovsky *et al.*, 2025).

Más específicamente, y en oposición a lo encontrado en este trabajo, Schindler y colaboradores reportaron un aumento en la frecuencia del alelo *HLA-DRB1*08:02* en un pequeño grupo de pacientes hispanos con COVID-19 de Estados Unidos. Esta diferencia podría explicarse principalmente por el reducido tamaño de muestra, ya que cohortes pequeñas tienden a generar resultados con mayor riesgo de falsos datos significativos (Gutiérrez-Bautista *et al.*, 2022). Por su parte, Letovsky *et al.* (2025) también observaron una asociación entre este mismo alelo y una mayor positividad en la prueba PCR para SARS-CoV-2.

En conjunto, estos resultados sugieren que los alelos de la familia *HLA-DRB1*08* pueden diferir en posiciones clave de los residuos de unión a los péptidos antigénicos, modulando su función en la presentación de antígeno, la activación de los linfocitos T y con ello, el riesgo de la infección o gravedad de la enfermedad (Letovsky *et al.*, 2025). No obstante, para poner a prueba esta hipótesis, se

necesitan experimentos funcionales de unión péptido-HLA y activación de linfocitos T.

Es importante destacar las múltiples discrepancias en los estudios de asociación entre HLA y COVID-19. Estas pueden atribuirse a múltiples factores, como el contexto genético de las poblaciones estudiadas, tamaños de muestra limitados que reducen el poder estadístico, y diferencias en la definición de los fenotipos de la enfermedad (Augusto & Hollenbach, 2022). Además, el momento en que se realizaron muchos de estos estudios (durante una emergencia sanitaria activa) limitó el acceso a pacientes y controles con características clínicas similares, e introdujo variables difíciles de controlar, como el estado de vacunación o la circulación de distintas variantes del virus.

En nuestro caso, si bien se logró una caracterización robusta de los pacientes y controles, el tamaño muestral (150 individuos) sigue siendo limitado para analizar con precisión asociaciones con alelos poco frecuentes (como los pertenecientes al grupo *HLA-DRB1*14*). Además, este estudio no incluyó otros loci HLA de clase I y II, por lo que no se descarta que *HLA-DRB1*08:02* esté en desequilibrio de ligamiento con alelos de otros loci que realmente expliquen el efecto observado. En este sentido, el posible efecto protector podría provenir no de un solo alelo, sino de un haplotipo específico que actúe en conjunto.

A pesar de que en este trabajo se identificó a *HLA-DRB1*14* como un posible factor protector contra la infección sintomática por SARS-CoV-2, y de que este grupo de alelos se encuentran ampliamente distribuidos en la población mexicana, estos hallazgos no concuerdan con el desenlace general de la pandemia en el país, que fue uno de los más afectados a nivel global. Esta aparente contradicción puede explicarse por la alta prevalencia de otros factores de riesgo en la población mexicana. En particular, México presenta una de las tasas más altas de sobrepeso a nivel mundial (Inventario Nacional de Conocimientos Científicos y Tecnológicos del México (INCyTU), 2016), condición que se asocia con diferentes condiciones como diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares, trastornos músculo-esqueléticos y diversos tipos de cáncer (Instituto de Seguridad y Servicios Sociales

de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), 2016). Además, según la Encuesta Global de Tabaquismo en Adultos (GATS, 2023), existen más de 14 millones de personas fumadoras en el país, lo que representa aproximadamente el 11% de la población adulta. El tabaquismo, además de ser un factor de riesgo por sí mismo, se relaciona con enfermedades crónicas como el cáncer y el EPOC, que agravan el curso de la infección por SARS-CoV-2 (National Institute on Drug Abuse (NIDA), 2022). En nuestro estudio, si bien no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos analizados, condiciones como la diabetes, la obesidad y el tabaquismo fueron las más frecuentes en ambos grupos, reflejando la influencia de estas comorbilidades en la población evaluada.

Finalmente, nuestros resultados se suman a lo previamente reportado en México, donde Hernández-Doño *et al.* (2022) identificaron al alelo *HLA-A*68* como un factor ancestral protector frente a la infección por SARS-CoV-2, así como a los alelos *HLA-DRB1*03* y *-DQB1*02* como potenciales en la población de Tapachula, Chiapas. De manera complementaria, un estudio *in silico* realizado por Romero-López *et al.* (2021) sugirió que *HLA-DRB1*01* podría estar asociado con un mayor riesgo de COVID-19 fatal. Lo que respalda la hipótesis de la asociación de los alelos HLA con el COVID-19 y resalta la necesidad de realizar más estudios en otros estados de México, que abarquen la gran diversidad genética del país.

9. Conclusión

Los hallazgos obtenidos en este estudio respaldan la idea de que el trasfondo genético influye en el desarrollo del COVID-19 en México. Por tal razón, es de suma importancia tomar en cuenta a la inmunogenética en infecciones virales, dónde se puede comprender el papel de los factores genéticos, así como explicar la variabilidad de resultados entre personas e identificar grupos de riesgo. Asimismo, se resalta la necesidad de realizar investigaciones adicionales en distintas regiones del país, con cohortes más amplias y que abarquen la gran heterogeneidad genética de nuestra población. A pesar de las limitaciones inherentes a este tipo de estudios, el papel de los alelos HLA en la infección del SARS-CoV-2 y progreso del COVID-19 es consistente, tanto en otros países, como en México. De esta manera, concluimos en que los alelos del sistema HLA, como *HLA-DRB1*14* podría estar asociado con una mayor protección contra la infección sintomática por SARS-CoV-2 en la población de la zona metropolitana del Valle de México.

Referencias:

1. Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2021). *Inmunología celular y molecular* (10ma. ed.). Elsevier Health Sciences Spain - T.
2. Abdelhafiz, A. S., Ali, A., Fouda, M. A., Sayed, D. M., Kamel, M. M., Kamal, L. M., Khalil, M. A., & Bakry, R. M. (2022). HLA-B*15 predicts survival in Egyptian patients with COVID-19. *Human immunology*, *83*(1), 10–16. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2021.09.007>
3. Adamek, M., Klages, C., Bauer, M., Kudlek, E., Drechsler, A., Leuser, B., Scherer, S., Opelz, G., & Tran, T. H. (2015). Seven novel HLA alleles reflect different mechanisms involved in the evolution of HLA diversity: description of the new alleles and review of the literature. *Human immunology*, *76*(1), 30–35. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2014.12.007>
4. Agwa, S. H. A., Kamel, M. M., Elghazaly, H., Abd Elsamee, A. M., Hafez, H., Girgis, S. A., Ezz Elarab, H., Ebeid, F. S. E., Sayed, S. M., Sherif, L., & Matboli, M. (2021). Association between Interferon-Lambda-3 rs12979860, TLL1 rs17047200 and DDR1 rs4618569 Variant Polymorphisms with the Course and Outcome of SARS-CoV-2 Patients. *Genes*, *12*(6), 830. <https://doi.org/10.3390/genes12060830>
5. Akcay, O. F., Yeter, H. H., Unsal, Y., Yasar, E., Gonen, S., & Derici, U. (2023). Impact of HLA polymorphisms on the susceptibility to SARS-CoV-2 infection and related mortality in patients with renal replacement therapy. *Human immunology*, *84*(4), 272–277. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2023.01.008>
6. Alsharif, W., & Qurashi, A. (2021). Effectiveness of COVID-19 diagnosis and management tools: A review. *Radiography (London, England : 1995)*, *27*(2), 682–687. <https://doi.org/10.1016/j.radi.2020.09.010>
7. Amoroso, A., Magistrini, P., Vespasiano, F., Bella, A., Bellino, S., Puoti, F., Alizzi, S., Vaisitti, T., Boros, S., Grossi, P. A., Trapani, S., Lombardini, L., Pezzotti, P., Deaglio, S., Brusaferrò, S., Cardillo, M., & Italian Network of Regional Transplant Coordinating Centers (2021). HLA and ABO Polymorphisms May Influence SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 Severity. *Transplantation*, *105*(1), 193–200. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003507>
8. Anzurez, A., Naka, I., Miki, S., Nakayama-Hosoya, K., Isshiki, M., Watanabe, Y., Nakamura-Hoshi, M., Seki, S., Matsumura, T., Takano, T., Onodera, T., Adachi, Y., Moriyama, S., Terahara, K., Tachikawa, N., Yoshimura, Y., Sasaki, H., Horiuchi, H., Miyata, N., Miyazaki, K., ...

Kawana-Tachikawa, A. (2021). Association of HLA-DRB1*09:01 with severe COVID-19. *HLA*, 98(1), 37–42. <https://doi.org/10.1111/tan.14256>

9. Arnaiz-Villena, A., Vargas-Alarcón, G., Granados, J., Gómez-Casado, E., Longas, J., Gonzales-Hevilla, M., Zuñiga, J., Salgado, N., Hernández-Pacheco, G., Guillen, J., & Martinez-Laso, J. (2000). HLA genes in Mexican Mazatecans, the peopling of the Americas and the uniqueness of Amerindians. *Tissue antigens*, 56(5), 405–416. <https://doi.org/10.1034/j.1399-0039.2000.560503.x>
10. Astbury, S., Reynolds, C. J., Butler, D. K., Muñoz-Sandoval, D. C., Lin, K. M., Pieper, F. P., Otter, A., Kouraki, A., Cusin, L., Nightingale, J., Vijay, A., Craxford, S., Aithal, G. P., Tighe, P. J., Gibbons, J. M., Pade, C., Joy, G., Maini, M., Chain, B., Semper, A., ... Altmann, D. M. (2022). HLA-DR polymorphism in SARS-CoV-2 infection and susceptibility to symptomatic COVID-19. *Immunology*, 166(1), 68–77. <https://doi.org/10.1111/imm.13450>
11. Augusto D. G., Hollenbach J. A. (2022). HLA variation and antigen presentation in COVID-19 and SARS-CoV-2 infection. *Curr Opin Immunol*. 76
12. Azkur, A. K., Akdis, M., Azkur, D., Sokolowska, M., van de Veen, W., Brügger, M. C., O'Mahony, L., Gao, Y., Nadeau, K., & Akdis, C. A. (2020). Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy*, 75(7), 1564–1581. <https://doi.org/10.1111/all.14364>
13. Bai, C., Zhong, Q., & Gao, G. F. (2022). Overview of SARS-CoV-2 genome-encoded proteins. *Science China. Life sciences*, 65(2), 280–294. <https://doi.org/10.1007/s11427-021-1964-4>
14. Barquera, R. y Granados, J. (2013). La diversidad biológica en los haplotipos del sistema HLA en las poblaciones mestizas de México. *Cuicuilco*, 20(58), 197-225.
15. Barquera, R., Zúñiga, J., Hernández-Díaz, R., Acuña-Alonzo, V., Montoya-Gama, K., Moscoso, J., Torres-García, D., García-Salas, C., Silva, B., Cruz-Robles, D., Arnaiz-Villena, A., Vargas-Alarcón, G., & Granados, J. (2008). HLA class I and class II haplotypes in admixed families from several regions of Mexico. *Molecular immunology*, 45(4), 1171–1178. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2007.07.042>
16. Basir, H. R. G., Majzoobi, M. M., Ebrahimi, S., Noroozbeygi, M., Hashemi, S. H., Keramat, F., Mamani, M., Eini, P., Alizadeh, S., Solgi, G., & Di, D. (2022). Susceptibility and Severity of COVID-19 Are Both Associated With Lower Overall Viral-Peptide Binding Repertoire of HLA Class I Molecules, Especially

- in Younger People. *Frontiers in immunology*, 13, 891816. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.891816>
17. BioRender. (2025). *BioRender* [Computer software]. <https://biorender.com>
 18. Bodmer J. (1996). World distribution of HLA alleles and implications for disease. *Ciba Foundation symposium*, 197, 233–258. <https://doi.org/10.1002/9780470514887.ch13>
 19. Bogoch, I. I., Watts, A., Thomas-Bachli, A., Huber, C., Kraemer, M. U. G., & Khan, K. (2020). Pneumonia of unknown aetiology in Wuhan, China: potential for international spread via commercial air travel. *Journal of travel medicine*, 27(2), taaa008. <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa008>
 20. Carrillo, J., Izquierdo-Useros, N., Ávila-Nieto, C., Pradenas, E., Clotet, B., & Blanco, J. (2021). Humoral immune responses and neutralizing antibodies against SARS-CoV-2; implications in pathogenesis and protective immunity. *Biochemical and biophysical research communications*, 538, 187–191. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.10.108>
 21. Castro-Santos, P., Rojas-Martinez, A., Riancho, J. A., Lapunzina, P., Flores, C., Carracedo, Á., Díaz-Peña, R., & Scourge Cohort Group (2023). HLA-A*11:01 and HLA-C*04:01 are associated with severe COVID-19. *HLA*, 102(6), 731–739. <https://doi.org/10.1111/tan.15160>
 22. Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC). (2023) *Clasificaciones y definiciones de las variantes del SARS-CoV-2*. Obtenido de: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-classifications.html>
 23. Chadha, J., Khullar, L., & Mittal, N. (2022). Facing the wrath of enigmatic mutations: a review on the emergence of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 variants amid coronavirus disease-19 pandemic. *Environmental microbiology*, 24(6), 2615–2629. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.15687>
 24. Chang-Monteagudo, Arturo, Bencomo-Hernández, Antonio A, Morera-Barrios, Luz Mirella, Ustáriz-García, Catalino, & de la Guardia-Peña, Odalis. (2014). Evolución de la nomenclatura de los factores del sistema de antígenos leucocitarios humanos. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 30(1), 11-20. Recuperado en 01 de junio de 2025, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892014000100003&lng=es&tlng=es.
 25. Chen, Y., Klein, S. L., Garibaldi, B. T., Li, H., Wu, C., Osevala, N. M., Li, T., Margolick, J. B., Pawelec, G., & Leng, S. X. (2021). Aging in COVID-19:

- Vulnerability, immunity and intervention. *Ageing research reviews*, 65, 101205. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101205>
26. Conti, P., Ronconi, G., Caraffa, A., Gallenga, C. E., Ross, R., Frydas, I., & Kritas, S. K. (2020). Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *Journal of biological regulators and homeostatic agents*, 34(2), 327–331. <https://doi.org/10.23812/CONTI-E>
 27. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses (2020). The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature microbiology*, 5(4), 536–544. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>
 28. COVID-19 Mental Disorders Collaborators (2021). Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *Lancet (London, England)*, 398(10312), 1700–1712. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02143-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02143-7)
 29. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines*. National Institutes of Health. Disponible en <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Consultado el 10 de marzo del 2024.
 30. Cui, J., Li, F., & Shi, Z. L. (2019). Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature reviews. Microbiology*, 17(3), 181–192. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9>
 31. de Araújo, J. L. F., Menezes, D., de Aguiar, R. S., & de Souza, R. P. (2022). IFITM3, FURIN, ACE1, and TNF- α Genetic Association With COVID-19 Outcomes: Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in genetics*, 13, 775246. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.775246>
 32. Delanghe, J. R., De Buyzere, M. L., & Speeckaert, M. M. (2021). Genetic Polymorphisms in the Host and COVID-19 Infection. *Advances in experimental medicine and biology*, 1318, 109–118. https://doi.org/10.1007/978-3-030-63761-3_7
 33. Dhama, K., Patel, S. K., Pathak, M., Yattoo, M. I., Tiwari, R., Malik, Y. S., Singh, R., Sah, R., Rabaan, A. A., Bonilla-Aldana, D. K., & Rodriguez-Morales, A. J. (2020). An update on SARS-CoV-2/COVID-19 with particular reference to its clinical pathology, pathogenesis, immunopathology and mitigation strategies. *Travel medicine and infectious disease*, 37, 101755. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101755>
 34. Dong, Y., Mo, X., Hu, Y., Qi, X., Jiang, F., Jiang, Z., & Tong, S. (2020). Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics*, 145(6),

35. Ebrahimi, S., Ghasemi-Basir, H. R., Majzoobi, M. M., Rasouli-Saravani, A., Hajilooi, M., & Solgi, G. (2021). HLA-DRB1*04 may predict the severity of disease in a group of Iranian COVID-19 patients. *Human immunology*, 82(10), 719–725. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2021.07.004>
36. Erkihun, M., Ayele, B., Asmare, Z., & Endalamaw, K. (2024). Current Updates on Variants of SARS-CoV- 2: Systematic Review. *Health science reports*, 7(11), e70166. <https://doi.org/10.1002/hsr2.70166>
37. Eroglu, B., Nuwarda, R. F., Ramzan, I., & Kayser, V. (2021). A Narrative Review of COVID-19 Vaccines. *Vaccines*, 10(1), 62. <https://doi.org/10.3390/vaccines10010062>
38. Espejel Mena, J. (2019). La Zona Metropolitana del Valle de México: arreglos formales y fragmentación. *Economía, sociedad y territorio*, 19(60), 241-271. <https://doi.org/10.22136/est20191335>
39. Farahani, R. H., Esmaeilzadeh, E., Asl, A. N., Heidari, M. F., & Hazrati, E. (2021). Frequency of HLA Alleles in a Group of Severe COVID-19 Iranian Patients. *Iranian journal of public health*, 50(9), 1882–1886. <https://doi.org/10.18502/ijph.v50i9.7061>
40. Firouzabadi, N., Ghasemiyeh, P., Moradishooli, F., & Mohammadi-Samani, S. (2023). Update on the effectiveness of COVID-19 vaccines on different variants of SARS-CoV-2. *International immunopharmacology*, 117, 109968. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.109968>
41. Flores-Villanueva, P. O., Hendel, H., Caillat-Zucman, S., Rappaport, J., Burgos-Tiburcio, A., Bertin-Maghit, S., Ruiz-Morales, J. A., Teran, M. E., Rodriguez-Tafur, J., & Zagury, J. F. (2003). Associations of MHC ancestral haplotypes with resistance/susceptibility to AIDS disease development. *Journal of immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, 170(4), 1925–1929. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.170.4.1925>
42. Food & Drug Administration (FDA). (2021). *La FDA aprueba la primera vacuna contra el COVID-19*. Obtenido de: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/la-fda-aprueba-la-primera-vacuna-contra-el-covid-19>
43. Freuling, C. M., Breithaupt, A., Müller, T., Sehl, J., Balkema-Buschmann, A., Rissmann, M., Klein, A., Wylezich, C., Höper, D., Wernike, K., Aebischer, A., Hoffmann, D., Friedrichs, V., Dorhoi, A., Groschup, M. H., Beer, M., & Mettenleiter, T. C. (2020). Susceptibility of Raccoon Dogs for Experimental SARS-CoV-2 Infection. *Emerging infectious diseases*, 26(12), 2982–2985.

<https://doi.org/10.3201/eid2612.203733>

44. Fricke-Galindo, I., & Falfán-Valencia, R. (2021). Genetics Insight for COVID-19 Susceptibility and Severity: A Review. *Frontiers in immunology*, 12, 622176. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.622176>
45. Ganesh, B., Rajakumar, T., Malathi, M., Manikandan, N., Nagaraj, J., Santhakumar, A., Elangovan, A., & Malik, Y. S. (2021). Epidemiology and pathobiology of SARS-CoV-2 (COVID-19) in comparison with SARS, MERS: An updated overview of current knowledge and future perspectives. *Clinical epidemiology and global health*, 10, 100694. <https://doi.org/10.1016/j.cegh.2020.100694>
46. Georgakopoulou, V. E., Papalexis, P., Sanos, C., Bitsani, A., Garmpi, A., Damaskos, C. ... Spandidos, D.A. (2021). Asymptomatic SARS-CoV-2 infection in an unvaccinated 97-year-old woman: A case report. *Biomedical Reports*, 15, 107. <https://doi.org/10.3892/br.2021.1483>
47. Gobierno del Distrito Federal, Secretaría del Medio Ambiente. (2002). Capítulo 2: [La Zona Metropolitana del Valle de México]. *En Programa para Mejorar la Calidad del Aire de la Zona Metropolitana del Valle de México 2002-2010*. Secretaría del Medio Ambiente.
48. Goldberg, A. C., y Rizzo, L. V. (2015). MHC structure and function – antigen presentation. *Part 1. Einstein (Sao Paulo, Brazil)*, 13(1), 153–156. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082015RB3122>
49. Grifoni, A., Weiskopf, D., Ramirez, S. I., Mateus, J., Dan, J. M., Moderbacher, C. R., Rawlings, S. A., Sutherland, A., Premkumar, L., Jadi, R. S., Marrama, D., de Silva, A. M., Frazier, A., Carlin, A. F., Greenbaum, J. A., Peters, B., Krammer, F., Smith, D. M., Crotty, S., & Sette, A. (2020). Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. *Cell*, 181(7), 1489–1501.e15. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.015>
50. Guan, W. J., Ni, Z. Y., Hu, Y., Liang, W. H., Ou, C. Q., He, J. X., Liu, L., Shan, H., Lei, C. L., Hui, D. S. C., Du, B., Li, L. J., Zeng, G., Yuen, K. Y., Chen, R. C., Tang, C. L., Wang, T., Chen, P. Y., Xiang, J., Li, S. Y., ... China Medical Treatment Expert Group for Covid-19 (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *The New England journal of medicine*, 382(18), 1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
51. Guo, Y. R., Cao, Q. D., Hong, Z. S., Tan, Y. Y., Chen, S. D., Jin, H. J., Tan, K. S., Wang, D. Y., & Yan, Y. (2020). The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Military Medical Research*, 7(1), 11. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>

52. Gutiérrez-Bautista, J. F., Rodríguez-Nicolas, A., Rosales-Castillo, A., López-Ruz, M. Á., Martín-Casares, A. M., Fernández-Rubiales, A., Anderson, P., Garrido, F., Ruiz-Cabello, F., & López-Nevot, M. Á. (2022). Study of HLA-A, -B, -C, -DRB1 and -DQB1 polymorphisms in COVID-19 patients. *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi*, 55(3), 421–427. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2021.08.009>
53. Hashemi, S. M. A., Thijssen, M., Hosseini, S. Y., Tabarraei, A., Pourkarim, M. R., & Sarvari, J. (2021). Human gene polymorphisms and their possible impact on the clinical outcome of SARS-CoV-2 infection. *Archives of virology*, 166(8), 2089–2108. <https://doi.org/10.1007/s00705-021-05070-6>
54. Hernández, E. (2004). *Análisis polimórfico de HLA clase II en familias nahuas infectadas con Helicobacter pylori*. (Tesis de licenciatura). Universidad Nacional Autónoma de México.
55. Hernández-Doño, S., Sánchez-González, R. A., Trujillo-Vizuet, M. G., Zamudio-Castellanos, F. Y., García-Silva, R., Bulos-Rodríguez, P., Vazquez-Guzmán, C. A., Cárdenas-Ramos, X., de León Rodríguez, D., Elías, F., Domínguez-Arrebillaga, S., Pérez-Tirado, J. M., Vera-Lastra, O. L., Granados, J., & Sepúlveda-Delgado, J. (2022). Protective HLA alleles against severe COVID-19: HLA-A*68 as an ancestral protection allele in Tapachula-Chiapas, Mexico. *Clinical immunology (Orlando, Fla.)*, 238, 108990. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2022.108990>
56. Hikmet, F., Méar, L., Edvinsson, Å., Micke, P., Uhlén, M., & Lindskog, C. (2020). The protein expression profile of ACE2 in human tissues. *Molecular systems biology*, 16(7), e9610. <https://doi.org/10.15252/msb.20209610>
57. Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., Schiergens, T. S., Herrler, G., Wu, N. H., Nitsche, A., Müller, M. A., Drosten, C., & Pöhlmann, S. (2020). SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, 181(2), 271–280.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
58. Holmes, E. C., Goldstein, S. A., Rasmussen, A. L., Robertson, D. L., Crits-Christoph, A., Wertheim, J. O., Anthony, S. J., Barclay, W. S., Boni, M. F., Doherty, P. C., Farrar, J., Geoghegan, J. L., Jiang, X., Leibowitz, J. L., Neil, S. J. D., Skern, T., Weiss, S. R., Worobey, M., Andersen, K. G., Garry, R. F., ... Rambaut, A. (2021). The origins of SARS-CoV-2: A critical review. *Cell*, 184(19), 4848–4856. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.08.017>
59. Hou, Y., Zhao, J., Martin, W., Kallianpur, A., Chung, M. K., Jehi, L., Sharifi, N., Erzurum, S., Eng, C., & Cheng, F. (2020). New insights into genetic susceptibility of COVID-19: an ACE2 and TMPRSS2 polymorphism analysis.

BMC medicine, 18(1), 216. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01673-z>

60. Hu, B., Guo, H., Zhou, P., & Shi, Z. L. (2021). Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nature reviews. Microbiology*, 19(3), 141–154. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>
61. INCyTU (Inventario Nacional de Conocimientos Científicos y Tecnológicos del México). *Obesidad y diabetes en México*. [Internet]. Ciudad de México: 2016 [Citado 2025 jun 1] Disponible en: https://www.foroconsultivo.org.mx/INCyTU/documentos/Completa/INCyTU_16-002.pdf
62. Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE). *La Obesidad en México*. [Internet]: 2016. [Citado 2025 jun 1] Disponible en: <https://www.gob.mx/issste/articulos/la-obesidad-en-mexico>
63. Instituto Nacional de Salud Pública. *Presentación de resultados de la GATS 2023*. [Internet]: 2023. [Citado 2025 jun 1] Disponible en: <https://www.insp.mx/avisos/presentacion-de-resultados-de-la-gats-2023>
64. Ishak, A., Mehendale, M., AlRawashdeh, M. M., Sestacovschi, C., Sharath, M., Pandav, K., & Marzban, S. (2022). The association of COVID-19 severity and susceptibility and genetic risk factors: A systematic review of the literature. *Gene*, 836, 146674. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2022.146674>
65. Janeway, C. A. Jr, Travers, P., Walport, M., *et al.* (2001). *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease*. 5th edition. New York: Garland Science; The major histocompatibility complex and its functions. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK27156/>
66. Jernigan, B. (2020). Outbreak — United States, February 24, 2020. 69(8). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 69(8):216-219
67. Johansson, T., Partanen, J., & Saavalainen, P. (2022). HLA allele-specific expression: Methods, disease associations, and relevance in hematopoietic stem cell transplantation. *Frontiers in immunology*, 13, 1007425. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1007425>
68. Kadam, S. B., Sukhramani, G. S., Bishnoi, P., Pable, A. A., & Barvkar, V. T. (2021). SARS-CoV-2, the pandemic coronavirus: Molecular and structural insights. *Journal of basic microbiology*, 61(3), 180–202. <https://doi.org/10.1002/jobm.202000537>
69. Kato, H., Miyakawa, K., Ohtake, N., Go, H., Yamaoka, Y., Yajima, S., Shimada, T., Goto, A., Nakajima, H., & Ryo, A. (2022). Antibody titers against the Alpha, Beta, Gamma, and Delta variants of SARS-CoV-2 induced by

BNT162b2 vaccination measured using automated chemiluminescent enzyme immunoassay. *Journal of infection and chemotherapy: official journal of the Japan Society of Chemotherapy*, 28(2), 273–278. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2021.11.021>

70. Khalaila, R., & Shiovitz-Ezra, S. (2023). Social distancing and trouble sleeping during COVID-19 pandemic among older adults in Europe: Mediating and moderating effects. *Journal of nursing scholarship : an official publication of Sigma Theta Tau International Honor Society of Nursing*, 55(1), 131–140. <https://doi.org/10.1111/jnu.12830>
71. Khanijahani, A., Iezadi, S., Gholipour, K., Azami-Aghdash, S., & Naghibi, D. (2021). A systematic review of racial/ethnic and socioeconomic disparities in COVID-19. *International journal for equity in health*, 20(1), 248. <https://doi.org/10.1186/s12939-021-01582-4>
72. Khanmohammadi, S., & Rezaei, N. (2021). Role of Toll-like receptors in the pathogenesis of COVID-19. *Journal of medical virology*, 93(5), 2735–2739. <https://doi.org/10.1002/jmv.26826>
73. Khosravizadeh, O., Ahadinezhad, B., Maleki, A., Najafpour, Z., & Golmohammadi, R. (2022). Social distance capacity to control the COVID-19 pandemic: A systematic review on time series analysis. *The International journal of risk & safety in medicine*, 33(1), 5–22. <https://doi.org/10.3233/JRS-210037>
74. Kim, K., & Yu, J. (2023). Fear of COVID-19 and social distancing on the health behavior of coronary heart disease patients. *Applied nursing research : ANR*, 69, 151664. <https://doi.org/10.1016/j.apnr.2022.151664>
75. Knoop, K., Kikkert, M., Worm, S. H., Zevenhoven-Dobbe, J. C., van der Meer, Y., Koster, A. J., Mommaas, A. M., & Snijder, E. J. (2008). SARS-coronavirus replication is supported by a reticulovesicular network of modified endoplasmic reticulum. *PLoS biology*, 6(9), e226. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0060226>
76. Luring, A. S., & Hodcroft, E. B. (2021). Genetic Variants of SARS-CoV-2- What Do They Mean?. *JAMA*, 325(6), 529–531. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.27124>
77. Lee, K., Han, S., & Suh, H. S. (2023). Early impact of COVID-19 social distancing on social determinants of health and their effects on mental health and quality of life of Korean undergraduate students. *Frontiers in public health*, 11, 1197143. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1197143>
78. Letovsky, S. I., Cao, X., Hollenbach, J. A., Mack, S. J., & Maiers, M. (2025). Association between HLA genetics and SARS-CoV-2 infection in a large real-

- world cohort. *Genes and immunity*, 10.1038/s41435-025-00328-4. Advance online publication. <https://doi.org/10.1038/s41435-025-00328-4>
79. Li F. (2016). Structure, Function, and Evolution of Coronavirus Spike Proteins. *Annual review of virology*, 3(1), 237–261. <https://doi.org/10.1146/annurev-virology-110615-042301>
80. Li, J., Wang, Y., Liu, Y., Zhang, Z., Zhai, Y., Dai, Y., Wu, Z., Nie, X., & Du, L. (2022). Polymorphisms and mutations of ACE2 and TMPRSS2 genes are associated with COVID-19: a systematic review. *European journal of medical research*, 27(1), 26. <https://doi.org/10.1186/s40001-022-00647-6>
81. Li, L. Q., Huang, T., Wang, Y. Q., Wang, Z. P., Liang, Y., Huang, T. B., Zhang, H. Y., Sun, W., & Wang, Y. (2020). COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *Journal of medical virology*, 92(6), 577–583. <https://doi.org/10.1002/jmv.25757>
82. Li, M., Wang, H., Tian, L., Pang, Z., Yang, Q., Huang, T., Fan, J., Song, L., Tong, Y., & Fan, H. (2022a). COVID-19 vaccine development: milestones, lessons and prospects. *Signal transduction and targeted therapy*, 7(1), 146. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00996-y>
83. Li, X., Geng, M., Peng, Y., Meng, L., & Lu, S. (2020). Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *Journal of pharmaceutical analysis*, 10(2), 102–108. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2020.03.001>
84. Littera, R., Campagna, M., Deidda, S., Angioni, G., Cipri, S., Melis, M., Firinu, D., Santus, S., Lai, A., Porcella, R., Lai, S., Rassu, S., Scioscia, R., Meloni, F., Schirru, D., Cordeddu, W., Kowalik, M. A., Serra, M., Ragatzu, P., Carta, M. G., ... Chessa, L. (2020). Human Leukocyte Antigen Complex and Other Immunogenetic and Clinical Factors Influence Susceptibility or Protection to SARS-CoV-2 Infection and Severity of the Disease Course. *The Sardinian Experience. Frontiers in immunology*, 11, 605688. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.605688>
85. Liu, J., Ouyang, N., Mizrahi, A., & Kornides, M. L. (2024). Social Distancing in the COVID-19 Pandemic: Associated Factors, Health Outcomes, and Implications. *Family & community health*, 47(1), 80–94. <https://doi.org/10.1097/FCH.0000000000000367>
86. Liu, M. Y., Zheng, B., Zhang, Y., & Li, J. P. (2020). Role and mechanism of angiotensin-converting enzyme 2 in acute lung injury in coronavirus disease 2019. *Chronic diseases and translational medicine*, 6(2), 98–105. <https://doi.org/10.1016/j.cdtm.2020.05.003>

87. López-Martínez, A., Chávez-Muñoz, C., y Granados, J. (2005). Función biológica del complejo principal de histocompatibilidad. *Revista de investigación clínica*, 57(2), 132-141.
88. Lorente, L., Martín, M. M., Franco, A., Barrios, Y., Cáceres, J. J., Solé-Violán, J., Perez, A., Marcos Y Ramos, J. A., Ramos-Gómez, L., Ojeda, N., Jiménez, A., Working Group on COVID-19 Canary ICU, & Annex. Members of the BIOMEPOC group (2021). HLA genetic polymorphisms and prognosis of patients with COVID-19. *Medicina intensiva*, 45(2), 96–103. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2020.08.004>
89. Lu, H., Stratton, C. W., & Tang, Y. W. (2020). Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. *Journal of medical virology*, 92(4), 401–402. <https://doi.org/10.1002/jmv.25678>
90. Lu, R., Zhao, X., Li, J., Niu, P., Yang, B., Wu, H., Wang, W., Song, H., Huang, B., Zhu, N., Bi, Y., Ma, X., Zhan, F., Wang, L., Hu, T., Zhou, H., Hu, Z., Zhou, W., Zhao, L., Chen, J., ... Tan, W. (2020). Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet (London, England)*, 395(10224), 565–574. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
91. Mallah, S. I., Ghorab, O. K., Al-Salmi, S., Abdellatif, O. S., Tharmaratnam, T., Iskandar, M. A., Sefen, J. A. N., Sidhu, P., Atallah, B., El-Lababidi, R., & Al-Qahtani, M. (2021). COVID-19: breaking down a global health crisis. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*, 20(1), 35. <https://doi.org/10.1186/s12941-021-00438-7>
92. Mashayekhi, P., Omrani, M. D., Yassin, Z., Dehghanifard, A., Ashouri, L., Aghabozorg Afjeh, S. S., & Shabanzadeh, Z. (2023). Influence of HLA-A, -B, -DR polymorphisms on the severity of COVID-19: A case-control study in the Iranian population. *Archives of Iranian Medicine*, 26(5), 261–266. <https://doi.org/10.34172/aim.2023.40>
93. McNab, F., Mayer-Barber, K., Sher, A., Wack, A., & O'Garra, A. (2015). Type I interferons in infectious disease. *Nature reviews. Immunology*, 15(2), 87–103. <https://doi.org/10.1038/nri3787>
94. Miller, S. A., Dykes, D. D., & Polesky, H. F. (1988). A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic acids research*, 16(3), 1215. <https://doi.org/10.1093/nar/16.3.1215>
95. Mu, J., Fang, Y., Yang, Q., Shu, T., Wang, A., Huang, M., Jin, L., Deng, F., Qiu, Y., & Zhou, X. (2020). SARS-CoV-2 N protein antagonizes type I interferon signaling by suppressing phosphorylation and nuclear translocation

of STAT1 and STAT2. *Cell discovery*, 6, 65. <https://doi.org/10.1038/s41421-020-00208-3>

96. Naqvi, A. A. T., Fatima, K., Mohammad, T., Fatima, U., Singh, I. K., Singh, A., Atif, S. M., Hariprasad, G., Hasan, G. M., & Hassan, M. I. (2020). Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach. *Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease*, 1866(10), 165878. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165878>
97. Naseer, S., Khalid, S., Parveen, S., Abbass, K., Song, H., & Achim, M. V. (2023). COVID-19 outbreak: Impact on global economy. *Frontiers in public health*, 10, 1009393. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.1009393>
98. Neidleman, J., Luo, X., Frouard, J., Xie, G., Gill, G., Stein, E. S., McGregor, M., Ma, T., George, A. F., Kusters, A., Greene, W. C., Vasquez, J., Ghosh, E., Lee, S., & Roan, N. R. (2020). SARS-CoV-2-Specific T Cells Exhibit Phenotypic Features of Helper Function, Lack of Terminal Differentiation, and High Proliferation Potential. *Cell reports. Medicine*, 1(6), 100081. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2020.100081>
99. NIDA (National Institute on Drug Abuse). *¿Qué consecuencias trae el consumo de tabaco para la salud física?*. [Internet]: 2024. [Citado 2025 jun 1] Disponible en: <https://nida.nih.gov/es/publicaciones/serie-de-reportes/adiccion-al-tabaco/el-tabaco-contiene-otras-sustancias-quimicas-que-pueden-contribuir-su-adic>
100. Novelli, A., Andreani, M., Biancolella, M., Liberatoscioli, L., Passarelli, C., Colona, V. L., Rogliani, P., Leonardis, F., Campana, A., Carsetti, R., Andreoni, M., Bernardini, S., Novelli, G., & Locatelli, F. (2020). HLA allele frequencies and susceptibility to COVID-19 in a group of 99 Italian patients. *HLA*, 96(5), 610–614. <https://doi.org/10.1111/tan.14047>
101. Ochani, R., Asad, A., Yasmin, F., Shaikh, S., Khalid, H., Batra, S., Sohail, M. R., Mahmood, S. F., Ochani, R., Hussham Arshad, M., Kumar, A., & Surani, S. (2021). COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. *Le infezioni in medicina*, 29(1), 20–36.
102. Organización Mundial de la Salud (OMS). (2024). *Panel COVID-19: Muertes*. Recuperado de <https://data.who.int/dashboards/covid19/deaths?n=c>

103. Organización Mundial de la Salud, (2021). *COVID-19 situation updates for week 2 (10–16 January 2021)*. Recuperado el 06 de marzo del 2024. <https://www.emro.who.int/pandemic-epidemic-diseases/covid-19/covid-19-situation-updates-for-week-2-1016-january-2021.html>
104. Organización Mundial de la Salud. (2022). *Weekly epidemiological update on COVID-19 - 22 June 2022*. Obtenido de: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---22-june-2022>
105. Organización Mundial de la Salud. (2023). *Statement on the fifteenth meeting of the IHR (2005) Emergency Committee on the COVID-19 pandemic*. Obtenido de: [https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-\(covid-19\)-pandemic](https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic)
106. Organización Panamericana de la Salud. (2020). *La OMS caracteriza a COVID-19 como una pandemia*. Obtenido de: <https://www.paho.org/es/noticias/11-3-2020-oms-caracteriza-covid-19-como-pandemia>
107. Ouedraogo, A. R., Traoré, L., Ouattara, A. K., Ouedraogo, A. R., Zongo, S. V., Savadogo, M., Lallogo, T. D., Sombie, H. K., Sorgho, P. A., Ouedraogo, T. C., Djigma, F. W., Lamien, A. S., Yonli, A. T., Lompo, O. M., & Simporé, J. (2023). Association of HLA-DRB1*11 and HLA-DRB1*12 gene polymorphism with COVID-19 in Burkina Faso. *BMC medical genomics*, 16(1), 246. <https://doi.org/10.1186/s12920-023-01684-8>
108. PacBio. (2020). *Sequencing 101: from DNA to discovery — the steps of SMRT sequencing*. Obtenido de: <https://www.pacb.com/blog/steps-of-smrt-sequencing/>
109. Pandey, P., Agarwal, S., & Rajkumar (2020). Lung Pathology in COVID-19: A Systematic Review. *International journal of applied & basic medical research*, 10(4), 226–233. https://doi.org/10.4103/ijabmr.IJABMR_381_20
110. Pecoraro, V., Cuccorese, M., & Trenti, T. (2023). Genetic polymorphisms of ACE1, ACE2, IFTM3, TMPRSS2 and TNF α genes associated with susceptibility and severity of SARS-CoV-2 infection: a systematic review and meta-analysis. *Clinical and experimental medicine*, 23(7), 3251–3264. <https://doi.org/10.1007/s10238-023-01038-9>

111. Poulton, K., Wright, P., Hughes, P., Savic, S., Welberry Smith, M., Guiver, M., Morton, M., van Dellen, D., Tholouli, E., Wynn, R., & Clark, B. (2020). A role for human leucocyte antigens in the susceptibility to SARS-Cov-2 infection observed in transplant patients. *International journal of immunogenetics*, 47(4), 324–328. <https://doi.org/10.1111/iji.12505>
112. QGIS Development Team. (2024). QGIS Geographic Information System (Version 3.40.7) [Computer software]. QGIS Association. <https://doi.org/10.5281/zenodo.15437672>
113. Rabaan, A. A., Al-Ahmed, S. H., Garout, M. A., Al-Qaaneh, A. M., Sule, A. A., Tirupathi, R., Mutair, A. A., Alhumaid, S., Hasan, A., Dhawan, M., Tiwari, R., Sharun, K., Mohapatra, R. K., Mitra, S., Emran, T. B., Bilal, M., Singh, R., Alyami, S. A., Moni, M. A., & Dhama, K. (2021). Diverse Immunological Factors Influencing Pathogenesis in Patients with COVID-19: A Review on Viral Dissemination, Immunotherapeutic Options to Counter Cytokine Storm and Inflammatory Responses. *Pathogens (Basel, Switzerland)*, 10(5), 565. <https://doi.org/10.3390/pathogens10050565>
114. Rhoads, A., & Au, K. F. (2015). PacBio Sequencing and Its Applications. *Genomics, proteomics & bioinformatics*, 13(5), 278–289. <https://doi.org/10.1016/j.gpb.2015.08.002>
115. Ricci, D., Etna, M. P., Rizzo, F., Sandini, S., Severa, M., & Coccia, E. M. (2021). Innate Immune Response to SARS-CoV-2 Infection: From Cells to Soluble Mediators. *International journal of molecular sciences*, 22(13), 7017. <https://doi.org/10.3390/ijms22137017>
116. Rodey, E.G. (2002). HLA Beyond Tears. Introduction to Human Histocompatibility. *De Novo, Inc.*
117. Romero-López, J. P., CRNAalla-Cortés, M., Pacheco-Olvera, D. L., Ocampo-Godínez, J. M., Oliva-Ramírez, J., Moreno-Manjón, J., Bernal-Alferes, B., López-Olmedo, N., García-Latorre, E., Domínguez-López, M. L., Reyes-Sandoval, A., & Jiménez-Zamudio, L. (2021). A bioinformatic prediction of antigen presentation from SARS-CoV-2 spike protein revealed a theoretical correlation of HLA-DRB1*01 with COVID-19 fatality in Mexican population: An ecological approach. *Journal of medical virology*, 93(4), 2029–2038. <https://doi.org/10.1002/jmv.26561>
118. Rothan, H. A., & Byrareddy, S. N. (2020). The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of autoimmunity*, 109, 102433. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433>

119. Rozenberg, S., Vandromme, J., & Martin, C. (2020). Are we equal in adversity? Does Covid-19 affect women and men differently?. *Maturitas*, 138, 62–68. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.05.009>
120. Rydyznski Moderbacher, C., Ramirez, S. I., Dan, J. M., Grifoni, A., Hastie, K. M., Weiskopf, D., Belanger, S., Abbott, R. K., Kim, C., Choi, J., Kato, Y., Crotty, E. G., Kim, C., Rawlings, S. A., Mateus, J., Tse, L. P. V., Frazier, A., Baric, R., Peters, B., Greenbaum, J., ... Crotty, S. (2020). Antigen-Specific Adaptive Immunity to SARS-CoV-2 in Acute COVID-19 and Associations with Age and Disease Severity. *Cell*, 183(4), 996–1012.e19. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.038>
121. Salinas-Arreortua, L. A. (2017). Gestión metropolitana en la Zona Metropolitana del Valle de México: entre la legalidad y la voluntad política. *Papeles de población*, 23(91), 143-169. <https://doi.org/10.22185/24487147.2017.91.007>
122. Schindler, E., Dribus, M., Duffy, B. F., Hock, K., FRNAsworth, C. W., Gragert, L., & Liu, C. (2021). HLA genetic polymorphism in patients with Coronavirus Disease 2019 in Midwestern United States. *HLA*, 98(4), 370–379. <https://doi.org/10.1111/tan.14387>
123. Secretaría de Economía. (sf). *Valle de México: Población y vivienda. Datos* México. <https://www.economia.gob.mx/datamexico/es/profile/geo/valle-de-mexico#poblacion-y-vivienda>
124. Sekine, T., Perez-Potti, A., Rivera-Ballesteros, O., Strålin, K., Gorin, J. B., Olsson, A., Llewellyn-Lacey, S., Kamal, H., Bogdanovic, G., Muschiol, S., Wullimann, D. J., Kammann, T., Emgård, J., Parrot, T., Folkesson, E., Karolinska COVID-19 Study Group, Rooyackers, O., Eriksson, L. I., Henter, J. I., Sönnernborg, A., ... Buggert, M. (2020). Robust T Cell Immunity in Convalescent Individuals with Asymptomatic or Mild COVID-19. *Cell*, 183(1), 158–168.e14. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.017>
125. Sette, A., & Crotty, S. (2021). Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell*, 184(4), 861–880. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.01.007>
126. Silaghi-Dumitrescu, R., Patrascu, I., Lehene, M., & Bercea, I. (2023). Comorbidities of COVID-19 Patients. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 59(8), 1393.
127. Silva, M. J. A., Rodrigues, Y. C., Lima, K. V. B., & Lima, L. N. G. C. (2022). Innate immunity to SARS-CoV-2 infection: a review. *Epidemiology*

- and infection, 150, e142. <https://doi.org/10.1017/S095026882200125X>
128. Singh, M. K., Mobeen, A., Chandra, A., Joshi, S., & Ramachandran, S. (2021). A meta-analysis of comorbidities in COVID-19: Which diseases increase the susceptibility of SARS-CoV-2 infection?. *Computers in biology and medicine*, 130, 104219. <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2021.104219>
129. Singhal T. (2020). A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian journal of pediatrics*, 87(4), 281–286. <https://doi.org/10.1007/s12098-020-03263-6>
130. Taefehshokr, N., Taefehshokr, S., Hemmat, N., & Heit, B. (2020). Covid-19: Perspectives on Innate Immune Evasion. *Frontiers in immunology*, 11, 580641. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.580641>
131. Tan, W., Zhao, X., Ma, X., Wang, W., Niu, P., Xu, W., Gao, G. F., & Wu, G. (2020). A Novel Coronavirus Genome Identified in a Cluster of Pneumonia Cases - Wuhan, China 2019-2020. *China CDC weekly*, 2(4), 61–62.
132. The jamovi project. (2024). *jamovi (Version 2.4.8)* [Computer Software]. <https://www.jamovi.org>
133. Totura, A. L., & Baric, R. S. (2012). SARS coronavirus pathogenesis: host innate immune responses and viral antagonism of interferon. *Current opinion in virology*, 2(3), 264–275. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2012.04.004>
134. Trujillo, A. Y., Arce, B. S., Viguera, R., Martínez, I. y White, V. (2018). El complejo mayor de histocompatibilidad. Organización genética, estructura, localización y función. *Cuba y Salud*, 13(1):53-57.
135. Tymoniuk, B., Borowiec, M., Makowska, J., Holwek, E., Sarnik, J., Styrzyński, F., Dróżdż, I., Lewiński, A., & Stasiak, M. (2024). Associations Between Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and HLA Alleles in a Caucasian Population: A Molecular HLA Typing Study. *Journal of clinical medicine*, 13(24), 7695. <https://doi.org/10.3390/jcm13247695>
136. van Eijk, L. E., Binkhorst, M., Bourgonje, A. R., Offringa, A. K., Mulder, D. J., Bos, E. M., Kolundzic, N., Abdulle, A. E., van der Voort, P. H., Olde Rikkert, M. G., van der Hoeven, J. G., den Dunnen, W. F., Hillebrands, J. L., & van Goor, H. (2021). COVID-19: immunopathology, pathophysiological mechanisms, and treatment options. *The Journal of pathology*, 254(4), 307–331. <https://doi.org/10.1002/path.5642>

137. Vega-Robledo, G. B. (2009). Complejo mayor de histocompatibilidad. *Rev Fac Med UNAM*, 52(2). <https://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2009/un092j.pdf>
138. Velavan, T. P., & Meyer, C. G. (2020). The COVID-19 epidemic. *Tropical medicine & international health: TM & IH*, 25(3), 278–280. <https://doi.org/10.1111/tmi.13383>
139. Walls, A. C., Park, Y. J., Tortorici, M. A., Wall, A., McGuire, A. T., & Veesele, D. (2020). Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*, 181(2), 281–292.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058>
140. 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>
141. Wang, W., Zhang, W., Zhang, J., He, J., & Zhu, F. (2020). Distribution of HLA allele frequencies in 82 Chinese individuals with coronavirus disease-2019 (COVID-19). *HLA*, 96(2), 194–196. <https://doi.org/10.1111/tan.13941>
142. Wilmes, S., Hafer, M., Vuorio, J., Tucker, J. A., Winkelmann, H., Löchte, S., Stanly, T. A., PulgarPrieto, K. D., Poojari, C., Sharma, V., Richter, C. P., Kurre, R., Hubbard, S. R., Garcia, K. C., Moraga, I., Vattulainen, I., Hitchcock, I. S., & Piehler, J. (2020). Mechanism of homodimeric cytokine receptor activation and dysregulation by oncogenic mutations. *Science (New York, N.Y.)*, 367(6478), 643–652. <https://doi.org/10.1126/science.aaw3242>
143. Wrapp, D., Wang, N., Corbett, K. S., Goldsmith, J. A., Hsieh, C. L., Abiona, O., Graham, B. S., & McLellan, J. S. (2020). Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science (New York, N.Y.)*, 367(6483), 1260–1263. <https://doi.org/10.1126/science.abb2507>
144. Wu, C., Chen, X., Cai, Y., Xia, J., Zhou, X., Xu, S., Huang, H., Zhang, L., Zhou, X., Du, C., Zhang, Y., Song, J., Wang, S., Chao, Y., Yang, Z., Xu, J., Zhou, X., Chen, D., Xiong, W., Xu, L., ... Song, Y. (2020). Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA internal medicine*, 180(7), 934–943. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
145. Wu, Y., Kang, L., Guo, Z., Liu, J., Liu, M., & Liang, W. (2022). Incubation Period of COVID-19 Caused by Unique SARS-CoV-2 Strains: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA network open*, 5(8), e2228008.

<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.28008>

146. Xiao, X., Newman, C., Buesching, C. D., Macdonald, D. W., & Zhou, Z. M. (2021). Animal sales from Wuhan wet markets immediately prior to the COVID-19 pandemic. *Scientific reports*, *11*(1), 11898. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-91470-2>
147. Xu, X., Chen, P., Wang, J., Feng, J., Zhou, H., Li, X., Zhong, W., and Hao, P. (2020). Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci* *63*, 457–460. <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1637-5>
148. Yesudhas, D., Srivastava, A., & Gromiha, M. M. (2021). COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics. *Infection*, *49*(2), 199–213. <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01516-2>
149. Zhang, Y., Clarke, S. P., Wu, H., Li, W., Zhou, C., Lin, K., Wang, J., Wang, J., Liang, Y., Wang, X., & Wang, L. (2023a). A comprehensive overview on the transmission, pathogenesis, diagnosis, treatment, and prevention of SARS-CoV-2. *Journal of medical virology*, *95*(5), e28776. <https://doi.org/10.1002/jmv.28776>
150. Zhang, J. J., Dong, X., Liu, G. H., & Gao, Y. D. (2023b). Risk and Protective Factors for COVID-19 Morbidity, Severity, and Mortality. *Clinical reviews in allergy & immunology*, *64*(1), 90–107. <https://doi.org/10.1007/s12016-022-08921-5>
151. Zhou, P., Yang, X. L., Wang, X. G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., Si, H. R., Zhu, Y., Li, B., Huang, C. L., Chen, H. D., Chen, J., Luo, Y., Guo, H., Jiang, R. D., Liu, M. Q., Chen, Y., Shen, X. R., Wang, X., Zheng, X. S., ... Shi, Z. L. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, *579*(7798), 270–273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
152. Zhu, Y., Sharma, L., & Chang, D. (2023). Pathophysiology and clinical management of coronavirus disease (COVID-19): a mini-review. *Frontiers in immunology*, *14*, 1116131. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1116131>
153. Zúñiga, J., Yu, N., Barquera, R., Alosco, S., Ohashi, M., Lebedeva, T., Acuña-Alonzo, V., Yunis, M., Granados-Montiel, J., Cruz-Lagunas, A., Vargas-Alarcón, G., Rodríguez-Reyna, T. S., Fernandez-Viña, M., Granados, J., & Yunis, E. J. (2013). HLA class I and class II conserved extended haplotypes and their fragments or blocks in Mexicans: implications for the study of genetic diversity in admixed populations. *PloS one*, *8*(9), e74442. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0074442>