

CONCENTRACIÓN SÉRICA DE INMUNOGLOBULINA G CONTRA LOS TOXOIDES TETÁNICO Y DIFTÉRICO EN CONVALECIENTES DE COVID-19 EN CUBA

Cira Rodríguez Pelier¹

Centro Nacional de Genética Médica, La Habana, Cuba
cira.estefania@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-3920-0299>

Yaíma Zúñiga Rosales²

Centro Nacional de Genética Médica, La Habana, Cuba
yaimazuniga@infomed.sld.cu
<https://orcid.org/0000-0001-9483-9971>

Bárbara Torres Rives³

Centro Nacional de Genética Médica, La Habana, Cuba
barbaratorres@infomed.sld.cu
<https://orcid.org/0000-0001-9729-5172>

Dayannis Cruz Arbelo⁴

Centro Nacional de Genética Médica, La Habana, Cuba
dayannis@cngen.sld.cu
<https://orcid.org/0000-0003-2096-9129>

DOI: 10.37594/saluta.v1i10.1392

Fecha de recepción:06/05/2024

Fecha de revisión:07/05/2024

Fecha de aceptación:20/06/2024

RESUMEN

La competencia del sistema inmune individual es uno de los factores que condiciona la capacidad de defensa frente al SARS-CoV-2. A pesar del elevado número de investigaciones que describieron los factores de riesgo de mayor severidad y/o mortalidad como la edad mayor a 60 años, la presencia de comorbilidades o el sexo masculino, continúa siendo importante la identificación de factores que expliquen la amplia variabilidad clínica de esta enfermedad o como sujetos expuestos al virus no resultan infectados. El objetivo fue evaluar la concentración de IgG anti-toxoide tetánico y diftérico en pacientes recuperados de COVID-19 y familiares de primer grado expuestos. Se realizó un estudio de casos y controles con 1131 convalécientes de COVID-19 y 493 familiares de primer grado expuestos no infectados. Se agruparon según edad y sexo. Los casos se clasificaron según el grado de severidad de la enfermedad.

1 Licenciada en Bioquímica. MsC en Genética Médica. Investigador auxiliar. Profesor asistente. Autor encargado de la correspondencia.

2 Especialista de Primer Grado en Inmunología. Profesor Asistente. Investigador Agregado.

3 Especialista de Segundo Grado en Inmunología. MsC. Investigador y profesor auxiliar.

4 Técnico en inmunología. Estudiante de licenciatura en Bioanálisis Clínico. Universidad de Ciencias Médicas.

Las concentraciones de antitoxoides tetánico y diftérico se determinaron mediante ensayo inmunoenzimático indirecto en fase sólida. Resultados: El 96.9% de los pacientes femeninos y el 97.6% masculino presentaron niveles protectores confiables de larga duración frente a la toxina tetánica. EL nivel de protección frente a la difteria detectado fue confiables a corto plazo (68.2% mujeres y el 77.3% hombres). Los casos recuperados de la forma grave de la COVID-19 presentaron niveles medios geométricos de IgG contra ambas toxinas menor que el grupo control. Conclusiones: Los niveles séricos de IgG ATD de ambos sexos no alcanzó el nivel de protección confiable de larga duración. Los niveles de CMG de IgG ATT y ATD variaron en los diferentes grupos de edades según el estado alcanzado por el paciente en el transcurso de la enfermedad. Estos resultados demuestran la necesidad de fortalecer el sistema inmunitario tanto de las personas no afectadas por la infección viral como de las personas afectadas.

Palabras clave: Inmunoglobulina G, toxoide tetánico, toxoide diftérico, SARS-CoV-2, COVID-19.

**SERUM CONCENTRATION OF IMMUNOGLOBULIN G AGAINST TETANUS AND
DIPHTHERIA TOXOIDS IN CONVALESCENTS FROM THE FIRST OUTBREAK OF
COVID-19 IN CUBA**

ABSTRACT

The competence of the individual immune system is one of the factors that determines the ability to defend against SARS-CoV-2. Despite the high number of investigations that describe risk factors for greater severity and/or mortality such as age over 60 years, the presence of comorbidities or male sex, it continues to be important to identify factors that explain the wide clinical variability of this disease or as subjects exposed to the virus do not become infected. The objective was to evaluate the concentration of IgG against Tetanus and Diphtheria toxoids in patients recovered from COVID-19 and exposed first-degree relatives. A cross-sectional case-control study was carried out in which 1,131 serum samples corresponding to Cuban patients confirmed and recovered from COVID-19 and 493 exposed first-degree relatives were studied during the period from June to September 2020. The sample was divided into three age groups and two groups according to sex. The analysis was carried out in each group taking into account the degree of severity of COVID-19 reached by the patient during the infection. Concentrations of tetanus and diphtheria antitoxoids in serum were quantified using an indirect solid-phase immunoenzymatic assay. Results: 96.9% of female patients and 97.6% of male patients presented reliable long-lasting protective levels against tetanus toxin. Against diphtheria, the highest levels were reliable protection in the short term (68.2% women and 77.3% men). The cases recovered from the severe form of COVID-19 presented lower geometric mean levels of IgG against tetanus and diphtheria toxins than the

control group. Conclusions: Serum ATD IgG levels of both sexes did not reach the level of reliable long-lasting protection. The CMG levels of IgG ATT and ATD varied in the different age groups depending on the status achieved by the patient during the course of the disease. These results demonstrate the need to strengthen the immune system of both people not affected by the viral infection and those affected.

Keywords: Immunoglobulin G, tetanus toxoid, diphtheria toxoid, SARS-CoV-2, COVID-19.

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus SARS-CoV-2 y su elevada capacidad de propagación a través del contacto cercano o directo ⁽¹⁾, provocó a nivel mundial un elevado número de enfermos y fallecidos, el colapso de algunos sistemas de salud, la necesidad de establecer medidas de restricción de movilidad, a la vez que impuso nuevos estilos de vida como el uso de mascarillas y el distanciamiento físico.

Desde el 11 de marzo de 2020, que Cuba confirmaba sus 3 primeros casos importados de infección por SARS-CoV-2 diseñó estrategias de control, diagnóstico y manejo encaminadas a la disminución del impacto de la enfermedad, que le permitieron durante el peor brote, lograr mantener una letalidad de 0.66%.

La COVID-19 muestra un amplio espectro clínico que va desde la ausencia de síntomas hasta la aparición de complicaciones graves y la muerte ^(3,4). Puede afectar sistemas como el respiratorio, gastrointestinal, hematológico, neurológico, cardiovascular, y el sistema inmune ^(5, 8). La respuesta inmune es uno de los factores clave que condiciona la capacidad de defensa de los infectados por SARS-CoV-2. A pesar de que se ha visto una adecuada inducción de anticuerpos tipo IgG e IgA en los pacientes recuperados de COVID-19, la duración y la eficacia de la protección a largo plazo dependerá de la capacidad de respuesta del sistema inmune de cada individuo ^(9,7). Se ha asociado una respuesta tardía y débil de los Ac con un resultado desfavorable de la enfermedad (14,10-12).

Pese al elevado número de investigaciones que describen factores de riesgo de mayor severidad y/o mortalidad como la edad mayor a 60 años, la presencia de comorbilidades o el sexo masculino, continúa siendo importante la identificación de factores que expliquen la amplia variabilidad clínica de esta enfermedad o como sujetos expuestos al virus no resultan infectados. La capacidad de respuesta del sistema inmune individual es definitivamente uno de los factores involucrados en este proceso. Por lo que resulta de interés evaluar la respuesta frente a otros antígenos en individuos que padecieron diferentes formas clínicas de la COVID-19 o estuvieron expuestos y no resultaron

infectados.

El objetivo del presente trabajo fue evaluar la concentración de IgG frente a los toxoides tetánico y diftérico en convalecientes cubanos de la COVID-19 y familiares de primer grado expuestos.

MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal de casos y controles conducido por el CNGM, en La Habana, Cuba. Se incluyeron casos de la totalidad de las provincias y el municipio especial Isla de la Juventud.

El grupo de casos estuvo conformado por pacientes cubanos, que habían recibido el alta epidemiológica y que dieron su consentimiento para participar en la investigación. Se incluyeron pacientes mayores de 1 año de edad, diagnosticados como positivos para la infección por SARS-CoV-2 mediante reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) entre el 11 de marzo y el 11 de junio de 2020.

Se excluyeron los fallecidos, los casos con alteraciones mentales y ausencia de un familiar responsable que impidiera la obtención del consentimiento y/o los datos en la entrevista clínica, así como los que se encontraban fuera de su área de residencia en el momento de la investigación.

Tras analizar los datos obtenidos durante la entrevista e historia hospitalaria y teniendo en cuenta los criterios de la OMS sobre síntomas asociados con COVID-19 y severidad de esta enfermedad y el Protocolo de Actuación Nacional para la COVID-19 en Cuba versión 1.4 del Ministerio de Salud Pública de Cuba vigentes al momento de la investigación, los casos incluidos se estratificaron para el análisis de las variables en tres grupos: asintomáticos, con síntomas leves o moderados y graves. Se consideraron asintomáticos aquellos casos confirmados que durante la fase aguda de la enfermedad y hasta la comprobación del aclaramiento viral no manifestaron ningún síntoma relacionado con la COVID-19. El grupo de casos con síntomas leves o moderados quedó conformado por casos con manifestaciones clínicas de la enfermedad pero que no desarrollaron complicaciones. En el grupo considerado grave se incluyeron los casos que requirieron hospitalización en salas de cuidados intermedios e intensivos por presentar manifestaciones clínicas graves o complicaciones: neumonía, síndrome de distrés respiratorio, arritmias cardíacas, trombosis venosa, coagulación intravascular diseminada, frecuencia respiratoria ≥ 30 / min, saturación de oxígeno en sangre $\leq 93\%$, presión parcial de oxígeno arterial a fracción de inspiración relación de oxígeno < 300 , y/o infiltrados pulmonares $> 50\%$ en 24 a 48 horas, shock séptico y/o disfunción o

falla de múltiples órganos.

El grupo control estuvo integrado por familiares de primer grado de los casos, mayores de un año que convivían con los pacientes al momento del diagnóstico positivo de infección por SARS-CoV-2, pero que resultaron negativos a las pruebas de RT-PCR realizadas como parte del seguimiento a los contactos de casos positivos en Cuba. Teniendo en cuenta la posibilidad que se hubiesen contagiado en un momento posterior, se excluyeron aquellos controles que resultaron positivos a la presencia de anticuerpos totales anti-SARS-CoV-2 realizado mediante ELISA cualitativo tipo sandwich de doble antígeno (UMELISA ANTI SARS-CoV-2) en el Centro de Inmunoensayo, La Habana, Cuba.

Tras el análisis de estos criterios y con su aprobación mediante la firma del consentimiento informado, se incluyeron en el estudio 1625 participantes, de ellos: 1131 casos y 494 controles.

La revisión de historias clínicas hospitalarias, la entrevista clínica y la toma de muestra de sangre periférica se realizó entre el 3 de junio y el 26 de julio de 2020. Las determinaciones en el laboratorio se efectuaron en el periodo de junio a septiembre de 2020.

Para la obtención de la muestra se dispensaron 4 mL de sangre venosa periférica en tubo sin anticoagulante, se mantuvo en reposo hasta su coagulación, y se centrifugó a 2500–3000 rpm durante 10 minutos para obtener el suero. Se almacenaron en viales Eppendorf a -20°C hasta su análisis.

La cuantificación de anticuerpos IgG contra toxoide tetánico y diftérico en suero se realizó mediante ELISAs estandarizados y validados en el laboratorio de inmunología del CNGM^(15,16) y se informó en UI/mL.

Para el análisis y cuantificación de los resultados se empleó el software “*ELISA for Windows*” del Centro para el Control de las Enfermedades (CDC) de Atlanta, Georgia⁽¹⁷⁾.

Se analizaron las siguientes variables: sexo, edad, concentración de IgG contra toxoide tetánico (ATT) y diftérico (ATD), y niveles de protección frente a tétano y difteria. En el grupo de casos se incluyó la severidad de la enfermedad según los 3 grupos descritos.

Los niveles de protección individual frente a tétano y difteria se determinaron a partir de la concentración ATT y ATD y se clasificaron como se describe en la literatura (18,19):

- Niveles de antitoxina para una protección no confiable: concentración $< 0,1$ UI/mL
- Niveles de antitoxina para una protección confiable: concentración de $0,1$ a $1,0$ UI/mL
- Niveles de antitoxina para una protección confiable de larga duración: concentración $>1,0$ UI/mL

Para el análisis de las variables ATT, ATD y niveles de protección tanto los casos como los controles se dividen según sexo (femenino y masculino) y grupos de edad (1 a 18 años, 19 a 59 años y 60 o más años).

Se calcularon las medias geométricas de las concentraciones y los intervalos de confianza para cada una de las distribuciones de ATT y ATD después de la transformación logarítmica de las unidades internacionales (UI) de antitoxina.

La distribución normal de la muestra se comprobó con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se emplearon las medias como medidas de tendencia central. Las concentraciones de anticuerpos entre los diferentes grupos estudiados se compararon utilizando las pruebas de Kruskall Wallis o Mann-Whitney, según el número de grupos a comparar. En todos los casos se consideró significativo cuando la p fue menor de $0,05$.

Se utilizó el paquete estadístico IBM SPSS STATISTICS 22 como herramientas para el análisis. Para la realización de los gráficos se empleó el GraphPad Prism versión 9.0.

Consideraciones éticas

El presente trabajo forma parte del proyecto de investigación Factores de riesgo genético asociados a la severidad clínica de la COVID-19 en pacientes cubanos y sus familiares de primer grado expuestos, pero no contagiados por el virus, aprobado por el comité de ética del Centro Nacional de Genética Médica (CNGM), y el Comité de Innovación del Ministerio de Salud Pública de Cuba. Se obtuvo el consentimiento escrito de todos los participantes en el estudio. En el caso de los menores de edad sus padres o tutores legales firmaron el mismo.

RESULTADOS

En los 3 grupos de convalecientes de COVID-19 estudiados predominó el sexo femenino con relación al masculino ($55,2\%$ vs $44,8\%$); por el contrario, en el grupo control predominó el sexo masculino ($68,4\%$ vs $31,6\%$, Tabla1).

Tabla 1. Distribución según sexo de los convalecientes de COVID-19 y sus familiares de primer grado expuestos no infectados durante el primer brote de la enfermedad en Cuba.

Grado de severidad de la COVID-19	N	Femenino		Masculino	
		N	% (IC95%)	N	% (IC95%)
Casos	1131	624	55,2 (52,3; 58,1)	507	44,8 (41,9; 47,7)
Asintomático	468	255	54,5 (50,0; 59,0)	213	45,5 (41,0; 50,0)
Leve o moderado	599	332	55,4 (51,4; 59,4)	267	44,6 (40,6; 48,6)
Grave	64	37	57,8 (45,7; 69,9)	27	42,2 (30,1; 54,3)
Controles	494	156	31,6 (27,5; 35,7)	338	68,4 (64,3; 72,5)

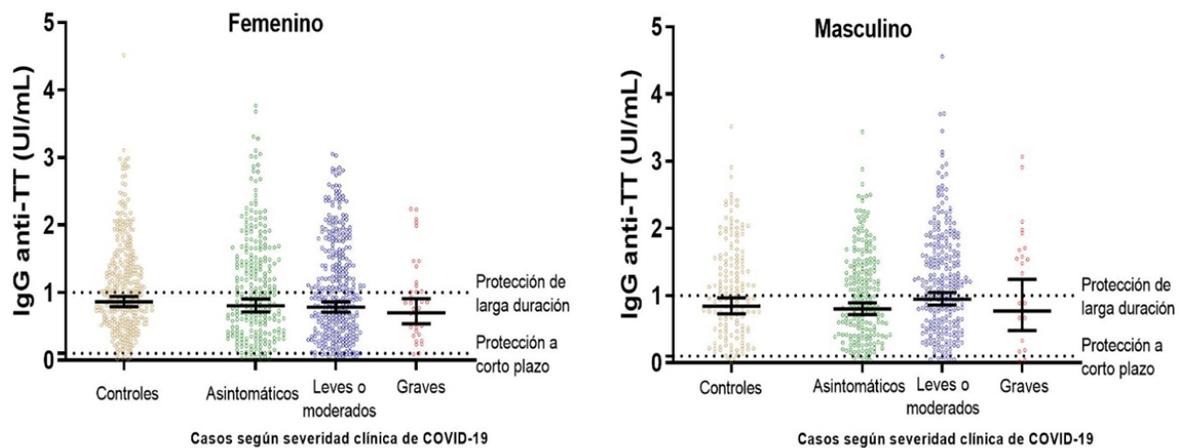
*IC95%: intervalo de confianza al 95%: límite inferior; límite superior.

No se encontraron diferencias significativas al comparar los niveles de IgG ATT, y ATD entre los convalecientes de COVID-19 y el grupo control.

El 96.9% de los pacientes femeninos que enfermaron de COVID-19, independientemente del nivel de severidad de la enfermedad durante su fase aguda, presentaron niveles protectores confiables de IgG ATT. Semejantes resultados se observaron en los casos de sexo masculino donde el 97.6% tuvo niveles protectores confiables o confiable de larga duración. La CMG fue menor en los pacientes que presentaron la forma grave de la enfermedad en ambos sexos, aunque sin diferencias significativas con ninguno de los grupos estudiados (Figura 1).

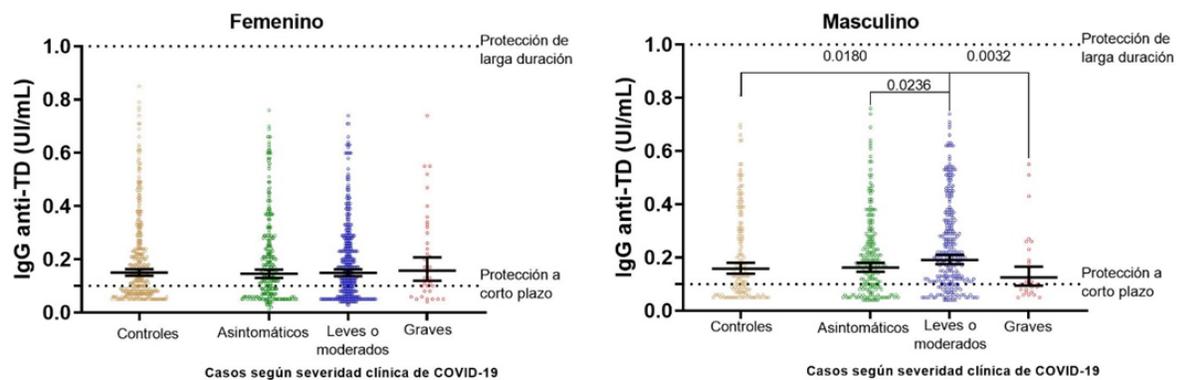
A diferencia de los altos niveles de protección frente a tétanos encontrados, los niveles séricos de IgG ATD tanto en los convalecientes de COVID-19 como en el grupo control de ambos sexos no alcanzaron el umbral necesario para una protección confiable de larga duración (Figura 2). Solamente el 68.2% de las mujeres y el 77.3% de los hombres mostraron niveles protectores confiables a corto plazo, mientras que el 31.7% de las mujeres y el 22.68% de los hombres mantuvieron niveles de protección no confiables. No se encontró ningún individuo con valor de IgG ATD por encima de 1.0UI/mL. Las comparaciones entre grupos solo mostraron diferencias significativas en las CMG de la IgG ATD para el sexo masculino (Figura 2), con mayores niveles para el grupo de leves o moderados respecto al resto de los casos y controles. El grupo de casos que presentó la forma grave de COVID-19 fue el de menor nivel de IgG ATD, pero dicha diferencia solo fue significativa respecto al grupo con forma leves o moderada.

Figura 1. Niveles de inmunoglobulinas G antitoxoide tetánico en convalecientes de COVID-19 en Cuba según sexo.



*IgG anti-TT: Inmunoglobulina G específica contra el toxoide tetánico. Los grupos asintomático (N=488), leve o moderado (N=599) y grave (N=64), se corresponden con casos (N=1131) según severidad de la COVID-19. El grupo control se corresponde con convivientes de los casos que no se infectaron con SARS-CoV-2, demostrado por PCR negativo y ausencia de anticuerpos anti-N y anti-RBD. Cada punto representa un individuo. Las líneas de error representan la media geométrica y sus respectivos intervalos de confianza al 95%. Las líneas discontinuas marcan los niveles considerados de protección frente a tétanos según nivel de anticuerpos IgG anti-TT determinados por ELISA. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos (Test de Kruskal-Wallis).

Figura 2. Niveles de inmunoglobulinas G antitoxoide diftérico en convalecientes del primer brote de COVID-19 en Cuba según sexo.



*IgG anti-TD: Inmunoglobulina G específica contra el toxoide diftérico. Los grupos asintomático, leve o moderado y grave se corresponden con casos según severidad de la COVID-19.

Cada punto representa un individuo. Las líneas de error representan la media geométrica y sus respectivos intervalos de confianza al 95%. Las líneas discontinuas marcan los niveles considerados de protección frente a difteria según nivel de anticuerpos IgG anti-TD determinados por ELISA. Se señalan las diferencias significativas entre los grupos ($p < 0.05$, Test de Mann-Whitney).

Grupo de edades

La respuesta contra la toxina tetánica detectada en los pacientes en diferentes grupos de edades, según el estado de la enfermedad alcanzado fue muy satisfactoria, 97.2% de protección y entre ella el 48.4 % con protección adecuada de larga duración.

Como se observa en la tabla 2 en el grupo de pacientes considerado dentro de la edad pediátrica (1 a 18 años) no se encontraron enfermos en estado grave, en este grupo los niveles de CMG de IgG ATT en los pacientes en estado asintomático y leve o moderado se comportó muy parecido a los niveles del grupo de pacientes sanos, mientras que en los grupos de 19 a 59 y 60 a 100 los pacientes que se encontraron en estado grave presentaron niveles de CMG de IgG ATT menores que el grupo de pacientes asintomáticos, leves o moderados y que el grupo de control.

Tabla 2. Niveles de inmunoglobulina G anti-toxoide tetánico según edad y severidad clínica de la COVID-19.

Grado de severidad de la COVID-19	1 a 18 años		19 a 59 años		60 a 100 años	
	CMG (UI/mL)	IC 95% (UI/mL)	CMG (UI/mL)	IC 95% (UI/mL)	CMG (UI/mL)	IC 95% (UI/mL)
Asintomático	0,62	0,43 - 0,82	0,84	0,65-1,02	0,82	0,65 - 0,99
Leve o moderado	0,74	0,52 -0,96	0,89	0,82 -0,96	0,78	0,66 - 0,90
Grave	-----	-----	0,76	0,50 -1,03	0,69	0,43 - 0,96
Control	0,75	0,64- 0,92	0,91	0,75 - 1,04	0,72	0,64 - 0,94

*CMG: concentración media geométrico, IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

Al analizar los niveles de protección conferidos por la IgG ATD en los diferentes grupos de edades, según el estado de la enfermedad alcanzado, a diferencia del tétano no se encontraron niveles de protección adecuado de larga duración, el 72.8% tenían niveles de protección adecuado y el 27.7 mostró niveles de protección no adecuado.

Los dos grupos de edades con pacientes en estado grave mostraron valores medio geométrico de concentración de IgG ATD menores que los pacientes que cursaron con otro estado de la enfermedad y con el grupo control (tabla 3).

Tabla 3. Niveles de inmunoglobulina G anti-toxoide diftérico según edad y severidad clínica de la COVID-19.

Grado de severidad de la COVID-19	1 a 18 años		19 a 59 años		60 a 100 años	
	CMG (UI/mL)	IC 95% (UI/mL)	CMG (UI/mL)	IC 95% (UI/mL)	CMG (UI/mL)	IC 95% (UI/mL)
Asintomático	0,16	0,11 - 0,20	0,15	0,13 - 0,17	0,16	0,13 - 0,20
Leve o moderado	0,18	0,13 - 0,23	0,15	0,14 - 0,17	0,15	0,12 - 0,19
Grave	-----	-----	0,14	0,08 - 0,21	0,12	0,06 - 0,18
Control	0,15	0,08 - 0,17	0,15	0,10 - 0,19	0,15	0,11 - 0,18

*CMG: concentración media geométrica, IC: intervalo de confianza en tres grupos de edades

DISCUSIÓN

Según estudio socio demográfico realizado en Cuba durante el primer año de la pandemia, la enfermedad afectó de forma relativa a hombres y mujeres,⁽²⁶⁾ los hombres se vieron más representados en los grupos de edades 0-19 y entre 60 y más, mientras que en los demás grupos de edades fueron las mujeres.

En nuestra población de estudio predominó el sexo femenino con relación al masculino en los individuos que presentaron la enfermedad, (tabla I). Otras investigaciones como la realizada durante el pico de la pandemia en EEUU ⁽²⁷⁾, han encontrado que el sexo femenino ha sido el que mayor cantidad de enfermos aportó a la pandemia en el 2020.

La mayoría de los estudios realizados sobre la pandemia durante su primer año han mostrado que la COVID-19 ha tenido mayor prevalencia y gravedad en varones de edad avanzada, que padecen comorbilidades como hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 1 o enfermedades cardiovasculares, entre otras ^(22,24,27). Entre las causas que analizan dichos estudios está la relacionada con una respuesta inadecuada e insuficiente por parte de individuos con un sistema inmunitario previamente debilitado, partiendo de que la respuesta inmune es uno de los factores clave que condiciona la capacidad de respuesta de los infectados por SARS-CoV-2.

Los resultados de este trabajo, (Figura 1,2), mostraron que, aunque en ambos sexos predominaron niveles protectores de IgG ATT y ATD, entre los pacientes que cursaron con el estadio grave de la enfermedad, fue en el género masculino donde se encontró la mayor cantidad de pacientes con niveles de antitoxina para una protección no confiable: (M: IgG TT 7.4%, F:2.7% y M: IgG TD 40.7%, F: 27.0%), datos no mostrados.

Otras investigaciones que se publicaron desde el comienzo de la pandemia destacan las

diferencias que existen entre los sexos en aspectos desde hormonas y receptores celulares hasta genética vinculada al cromosoma X, como posibles razones para explicar por qué las mujeres pueden combatir mejor una infección viral ⁽²⁸⁾.

Se plantea que en el primer año transcurrido de la pandemia fueron los pacientes comprendidos en las edades pediátricas de manera general, los menos infectados por SARS CoV-2 ⁽²⁹⁾.

En este trabajo, entre los grupos formados para el análisis de los resultados según la edad, encontramos que en el grupo correspondiente a la edad pediátrica no hubo pacientes en estado grave de la enfermedad. Esta menor susceptibilidad de los niños a la infección por SARS CoV-2 y al desarrollo de cuadros severos se ha explicado por una menor expresión del receptor ACE2 en el epitelio nasal de los niños, una respuesta inflamatoria equilibrada de los niños frente al virus y menor frecuencia de comorbilidades, entre otras ⁽³⁰⁾.

Los niveles de CMG de IgG ATT y ATD encontrados variaron en los diferentes grupos de edades según el estado alcanzado por el paciente en el transcurso de la enfermedad. Valores iguales o superiores al grupo de control sano presentaron los pacientes asintomáticos o leves de la enfermedad (Tabla, 2, 3), mientras que los pacientes en estado grave, en los que se encontraron los adultos y adultos mayores presentaron menor CMG de IgG para ambas toxinas.

El factor fundamental que incide en este resultado es el proceso de envejecimiento que como se sabe provoca cambios en el sistema inmune, que afectan el funcionamiento tanto de la inmunidad innata como adaptativa (31). Varios autores han reportado que en los adultos mayores se manifiesta reducida especificidad, afinidad y cambio de isotipo en los anticuerpos que traen como consecuencia que los ancianos manifiesten pobre protección contra agentes infecciosos con los cuales no se ha tenido experiencia anterior, y respuesta disminuida ante la vacunación ^(32,31).

CONCLUSIONES

A diferencia de los altos niveles de protección de IgG ATT encontrados, los niveles séricos de IgG ATD de ambos sexos no alcanzaron el nivel de protección confiable de larga duración. Los niveles de CMG de IgG ATT y ATD variaron en los diferentes grupos de edades según el estado alcanzado por el paciente en el transcurso de la enfermedad. Estos resultados demuestran la necesidad de adoptar estrategia que permitan fortalecer el sistema inmunitario tanto de las personas no afectadas por la infección viral como de las personas afectadas, con prioridad en las personas de edad avanzadas y género masculino.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Accinelli RA, Zhang-Xu CM, Ju-Wang JD, Yachachin-Chávez JM, Cáceres-Pizarro JA, Tafur-Bances KB, et al. COVID-19: la pandemia por el nuevo virus SARS-CoV-2. *Rev Peru Med Exp Salud.* 2020;37(2):302-11. [https://doi.org/10.17843/rpmesp.2020.372.5411\(1\)](https://doi.org/10.17843/rpmesp.2020.372.5411(1))
- Durán- García FA. Estrategia de enfrentamiento a la epidemia de COVID-19, Cuba, 2020. *Rev Cub Sal Públ.* 2022; 48 (4). <http://revsaludpublica.sld.cu> (2)
- Fonte L, Ginori M, García G. COVID-19 ¿por qué los niños son menos susceptibles? *Revista Cubana de Pediatría.* 2020; 92: -1260. <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es> (30)
- Frasca D, Blomberg BB. Aging affects human B cell responses. *J Clin Immunol.* 2011;10-9501-7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21318330/> (32)
- García-Gutiérrez A, Gil-Osuna JD, Pimiento-Díaz M, Viveros-Enríquez JA, González-Clavijo AM. El elemento seXo en el COVID-19: mecanismos diferenciales en la susceptibilidad, la severidad y la mortalidad de la enfermedad por SARS-CoV-2. *Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab* 2022; 9(4): e759. <https://doi.org/10.53853/encr.9.4.759> (28)
- Huang AT, Garcia-Carreras B, Hitchings MDT, Yang B, Katzelnick L. A systematic review of antibody mediated immunity to coronaviruses: antibody kinetics, correlates of protection, and association of antibody responses with severity of disease. *Med Rxiv* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.04.14.20065771> (25)
- La Rosa D, Montesino S, Bezos L, Gómez E, Balmaceda T, Alerm A, Ochoa R. Lactancia materna y respuesta humoral contra vacunas de toxoide tetánico y diftérico en niños de 2 años. *VacciMonitor.* 2011; 20(3):9-13. <http://scielo.sld.cu/pdf/vac/v20n3/vac02311.pdf> (19)
- Lee PI, Hu YL, Chen PY, Huang YC, ¿Hsueh PR. Are children less susceptible to COVID-19? *J Microbiol Immunol Infect.* 2020;53(3):371-2. doi: 10.1016/j.jmii.2020.02.011. (29)
- León, López -Ponce JD, Cardena-Marin PA, Giraldo-González GC, Herrera-Escalona A. CORONAVIRUS–COVID 19: Más allá de la enfermedad pulmonar, qué es y qué sabemos del vínculo con el sistema cardiovascular. *Rev. Colomb. Cardiol.* [online]. 2020; 27(3):142-152. <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2020.04.> (8)
- Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu Sh. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharmaceutical Analysis.* 2020;10(2):102-8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32282863/> (13)
- López PGT, Ramírez MDLP, Torres MS. Participantes de la respuesta inmunológica ante la infección por SARS-CoV-2. *Rev Alergia, Asma e inmunología Pediátrica.* 2020; 29,

- (1) 5-15. <https://dx.doi.org/10.35366/93321> doi: 10.35366/93321 (9)
- Lu X, Zhang L, Du H et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med.* 2020; 382(17): 1663-1665. Available from. <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMc2005073> (6)
 - Mizumoto K, Chowell G. Estimating risk for death from 2019 novel coronavirus disease, China. *Emerg Infect Dis.* 2020; 26(6): 1251–1256. (26)
 - Mojica-Crespo R, Morales-Crespo MM. Pandemia COVID-19, la nueva emergencia sanitaria de preocupación internacional: una revisión. *Semergen.* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2020.05.010> (3)
 - Nania R. Por qué la Covid -19 afecta más a los hombres que a las mujeres. [Internet]. [Inf- 2020. Disponible en: <https://www.aarp.org> (21)
 - Ochoa R, Martínez JC, Ferriol X, Sotolongo F. Niveles de antitoxina tetánica y diftérica en recién nacidos y niños preescolares cubanos. *Rev Cubana Med Trop* 2006; 58(1):449. http://www.bvs.sld.cu/revistas/mtr/vol58_1_06/mtr08106.pdf (18)
 - Ong SWX, Tan YK, Chia PY, Lee TH, Ng OT, Wong MSY. Air surface environmental, and personal protective equipment contamination by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) from asymptomatic patient. *JAMA.* 2020;323(16):1610-2. Disponible en: <https://10.1001/jama.2020.3227> (4)
 - PASTRIAN, S. G. Bases genéticas y moleculares del COVID-19 (SARS-CoV-2). Mecanismos de patogénesis y de respuesta inmune. *Int. J. Odontostomat.* 2020; 14(3):331-337. https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-381X2020000300331 (12)
 - Pérez- Cutiño M, Pardo- Martínez D, Acosta -Torres JR, Alonso- Remedios A. Aproximación a la dinámica de la respuesta inmune en la infección por la COVID-19. *Rev Panorama. Cuba y Salud.* 2020; 15(3):76-82. <http://www.revpanorama.sld.cu/index.php/rpan/article/view/> (7)
 - Pérez –Fumero Y, Arce –Hernández AA, Macías- Abraham C. Respuesta de anticuerpos en la enfermedad por coronavirus 2019. *Rev Cubana de Inmunología y Hemoterapia.* 2020; 36: e1267. <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/deed>. (11)
 - Plikaytis BD, Carlone GM. Program ELISA for Windows User’s Manual, version 2. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, U.S.A., 2005. (17)
 - Puig –Menese Y. Estudio sociodemográfico, también para entender el comportamiento de la Covid-19. *Periodico Gramma.* 2020. <http://www.gramma.cu> (20)
 - Rachel Nania. Por qué la Covid -19 afecta más a los hombres que a las mujeres. *Inf- 2020* <https://www.aarp.org>. (27)
 - Rodríguez- Lay I, Tejero -Suarez Y, pelegriño JL, Morales- Verdecía DD, Montalvo

- Villalba MC, Valdés O, Resik S, Guzmán MG. Evaluación de ensayos ultramicroanalíticos para la detección de anticuerpos contra el SARS-CoV-2. *Revista Cubana de Medicina Tropical*. 2022; 74(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602022000100003 (14)
- Rodríguez- Pelier CV, Martínez -Téllez G, Torres -Rives B, Zúñiga -Rosales Y, Alles -Gustavo A, Martínez- Perera A. Estandarización y validación de un ELISA para la cuantificación de antitoxina tetánica en suero humano. *Revista Habanera de Ciencias Médicas* 2013;12(4). Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/246> (15)
 - Rodríguez- Pelier CV, Zúñiga- Rosales Y, Torres -Rives B, Matarán -Valdés M. Validación de un ensayo inmunoenzimático tipo ELISA para cuantificar niveles de antitoxina diftérica en suero humano. *Revista Habanera de Ciencias Médicas* 2018; 17(4):527-539. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/2113> (16)
 - Romo DKJ y cols. Manifestaciones clínicas de la COVID-19. *Rev Latin Infect Pediatr*. 2020; 33 (1): 10-32. <https://www.medigraphic.com/pdfs/infectologia/lip-2020/lips201c>. (5)
 - Saavedra D, García B. Inmunosenescencia: efectos de la edad sobre el sistema inmune. *Revista Cubana de Hematol, Inmunol y Hemoter*. 2014;30(4):332-345. <http://scielo.sld.cu> (31)
 - Suárez- Reyes AM, Villegas –Valdeverde CA . Características y especialización de la respuesta inmunitaria en la COVID-19. *Rev de la Facultad de Medicina de la UNAM*]. 2020; 63(4) [lookhttp://doi.org/10.22201/fm.24484865e.2020.63.4.02](http://doi.org/10.22201/fm.24484865e.2020.63.4.02) (10)
 - Tan W, Lu Y, Zhang J, Wang J, Dan Y, Tan Z, et al. Viral Kinetics and Antibody Responses in Patients with COVID-19. *ClinInfectDis*. 2020 Mar 28; ciaa344. doi: <https://10.1093/cid/ciaa344>. (24)
 - Wan ZY, Zhang X, Yan XG. IFA in testing specific antibody of SARS coronavirus. *South China J Prev Med*. 2003; 29(3):36-7. (23)
 - Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Med Rxiv preprint*. 2020 <https://doi.org/10.1101/2020.03.02.20030189> (22)