



REVISIÓN

Immunological aspects of COVID-19 pathogenesis: a review

Aspectos inmunológicos de la patogenia de la COVID-19: una revisión al tema

Carlos Alfredo Miló Valdés¹  , Lidia Cecilia Pérez Acevedo¹  

¹Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Hospital Pediátrico Provincial Docente Pepe Portilla. Pinar del Río, Cuba.

²Centro de Inmunología Molecular. La Habana, Cuba.

Citar como: GMiló Valdés CA, Pérez Acevedo LC. Immunological aspects of COVID-19 pathogenesis: a review. Health Leadership and Quality of Life. 2024; 3:.461. <https://doi.org/10.56294/hl2024.461>

Enviado: 05-03-2024

Revisado: 01-08-2024

Aceptado: 16-11-2024

Publicado: 17-11-2024

Editor: PhD. Prof. Neela Satheesh 

Autor para la correspondencia: Carlos Alfredo Miló Valdés 

ABSTRACT

Introduction: COVID-19, caused by SARS-CoV-2, has challenged the scientific and medical community since its emergence. Understanding the immunopathogenic events that occur during infection is crucial to developing effective treatment and prevention strategies.

Objective: to synthesize the immunological aspects in the pathogenesis of coronavirus disease 2019.

Development: SARS-CoV-2 infection begins with the entry of the virus into host cells through the ACE2 receptor. Once inside, the virus induces an immune response. In the early stages, the innate immune response is activated, which includes the release of interferons and cytokines. However, in some patients, this response becomes deregulated, triggering a cytokine storm that contributes to systemic inflammation and lung damage. T and B cells also play a crucial role; although the activation of CD8⁺ T cells can help control the infection, their depletion in severe cases has been associated with worse clinical outcomes.

Conclusions: immunopathogenic events in COVID-19 are complex and can lead to diverse clinical outcomes. Understanding these mechanisms is essential for the development of targeted therapies and effective vaccines. Continued research is critical to improving our response to future pandemics.

Keywords: Immunology; COVID-19; SARS-Cov-2; Infection.

RESUMEN

Introducción: la COVID-19, causada por el SARS-CoV-2, ha desafiado a la comunidad científica y médica desde su aparición. Comprender los eventos inmunopatogénicos que ocurren durante la infección es crucial para desarrollar estrategias de tratamiento y prevención efectivas.

Objetivo: sintetizar los aspectos inmunológicos en la patogenia de la enfermedad por el coronavirus de 2019.

Desarrollo: la infección por SARS-CoV-2 inicia con la entrada del virus en las células huésped a través del receptor ACE2. Una vez dentro, el virus induce una respuesta inmune. En las primeras etapas, se activa la respuesta inmune innata, que incluye la liberación de interferones y citocinas. Sin embargo, en algunos pacientes, esta respuesta se vuelve desregulada, desencadenando una tormenta de citocinas que contribuye a la inflamación sistémica y daño pulmonar. Los linfocitos T y B también juegan un papel crucial; aunque la activación de linfocitos T CD8⁺ puede ayudar a controlar la infección, su agotamiento en casos severos se ha asociado con peores resultados clínicos.

Conclusiones: los eventos inmunopatogénicos en COVID-19 son complejos y pueden llevar a resultados clínicos diversos. La comprensión de estos mecanismos es esencial para el desarrollo de terapias dirigidas y vacunas efectivas. La investigación continua es fundamental para mejorar nuestra respuesta ante futuras pandemias.

Palabras clave: Inmunología; COVID-19; SARS-Cov-2; Infección.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por coronavirus (CoV) de 2019 (COVID-19, del acrónimo en inglés *coronavirus disease 2019*) es una enfermedad contagiosa causada por el virus SARS-CoV-2 (siglas del inglés, *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*, coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo).^(1,2) El primer caso fue identificado en Wuhan, Hubei, China, en diciembre de 2019.^(1,2,3,4,5) La enfermedad se diseminó rápidamente a nivel global resultando en la pandemia de COVID-19. La Organización Mundial de la Salud (OMS) designó el brote como una emergencia de salud pública de importancia internacional desde el 30 de enero de 2020 al 5 de mayo de 2023.⁽¹⁾

El SARS-CoV-2, es un virus envuelto, esférico, que pertenece a la familia de los betacoronavirus, con genoma ARN monocatenario lineal en sentido positivo, se considera de origen zoonótico, por el brote inicial y la similitud con brotes por otros coronavirus.^(1,5,6,7)

El virión de CoV contiene proteínas spike (S, o espícula), envoltura (E) y membrana (M) en la membrana viral, con una cápside helicoidal compuesta por el complejo ARN genómico - proteína nucleocápside (N). La proteína S es una glicoproteína de tipo I que forma peplómeros (espículas) en la superficie del virión. La proteína E es hidrofóbica y la proteína M contiene un ectodominio N-terminal corto con una cola citoplasmática. El virus también posee varios marcos de lectura abiertos que codifican varias proteínas accesorias.^(1,3,8)

La vía de transmisión entre humanos es aérea, a través de gotas y aerosoles liberados durante la tos, el estornudo y el habla. Se piensa que un inóculo de 200 a 800 viriones viables es suficiente para iniciar una infección. Además, se documentó la transmisión del virus a través de la superficie ocular y la presencia prolongada de ARN viral en muestras fecales. Los CoV pueden persistir en superficies inanimadas durante días, lo que también podría ser el caso del SARS-CoV-2, por lo que representa un riesgo prolongado de infección.^(1,5)

La infección humana por SARS-CoV-2 tiene un curso clínico clásico similar al de un virus respiratorio en más del 80 % de los pacientes, con un curso de leve a moderado y autolimitado.^(9,10) Parece que la población de todas las edades es susceptible a la infección por SARS-CoV-2 y la edad media de infección es de alrededor de 50 años. Sin embargo, las manifestaciones clínicas difieren con la edad. En general, los hombres mayores de 60 años con comorbilidades tienen más probabilidades de desarrollar enfermedades respiratorias graves que requieran hospitalización o incluso morir, mientras que la mayoría de los jóvenes y los niños son asintomáticos, o sólo padecen enfermedad leve (sin neumonía o neumonía leve). En particular, para las mujeres embarazadas el riesgo de enfermedad no parece ser mayor. Sin embargo, se han reportado evidencias de transmisión transplacentaria del SARS-CoV-2.^(1,11,12)

En caso de infección, los síntomas más comunes son fiebre, fatiga y tos seca. Los síntomas menos comunes incluyen expectoración, cefalea, hemoptisis, diarrea, anorexia, faringitis, dolor en el pecho, escalofríos, náuseas y vómitos. Los pacientes también han informado pérdida o trastornos del olfato y el gusto. La mayoría de las personas muestran signos de enfermedad después de un período de incubación de 1 a 14 días (comúnmente alrededor de 5 días), y la disnea y la neumonía se desarrollan en un tiempo promedio de 8 días después del inicio de la enfermedad.^(1,5,8,10,11,12,13)

En la mayoría de los países, se observaron más muertes en hombres infectados que en mujeres infectadas.^(11,12,14,15,16) También, se observó una mayor tasa de mortalidad por COVID-19 en fumadores,⁽¹⁷⁾ personas obesas y pacientes que padecían enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular o cáncer.^(3,5,10,11) El mayor cambio en la mortalidad se asocia a la aparición de la variante Ómicron, altamente transmisible, con una tasa de mortalidad más baja que otras variantes.⁽¹¹⁾

Se realizó una revisión bibliográfica con el objetivo de sintetizar los aspectos inmunológicos en la patogenia de la enfermedad por el coronavirus de 2019.

MÉTODO

Se realizó una búsqueda de información en las bases de datos *Redalyc*, *Elsevier Science Direct*, *PubMed/ Medline*, *SciELO*, así como en los servicios *ClinicalKeys* y el buscador Google Académico. Para recuperar la información se emplearon estrategias de búsqueda avanzada, mediante la estructuración de fórmulas de búsqueda con el empleo de los términos “SARS-CoV-2”, “COVID-19”, “células inmunes”, “anticuerpos”, “células T”, “células B”, etc. así como sus equivalentes en idioma inglés. De los resultados de búsqueda se seleccionaron aquellos documentos que aportaran información teórica y empírica, en idioma español o inglés, priorizando aquellos publicados en el período 2020-2024.

DESARROLLO

Entrada del virus e infección de células diana

La enzima convertidora de angiotensina (Ang) 2 (ACE2) es la molécula receptora del SARS-CoV-2. El dominio de unión al receptor (RBD, por las siglas del inglés *Receptor Binding Domain*) está compuesto por unos 211 aminoácidos (319 a 529) en la región C-terminal de la subunidad S1 del SARS-CoV-2. El RBD tiene un papel clave en la entrada del virus y es el determinante antigénico diana de los anticuerpos neutralizantes (nAc).^(1,5,6,13,18,19)

Al igual que otros CoV, el SARS-CoV-2 necesita un procesamiento proteolítico de la proteína S para activar la ruta endocítica. Esto se logra mediante proteasas del hospedero que participan en la escisión de la proteína

S y activan la entrada del SARS-CoV-2, como la proteasa transmembrana serina proteasa 2 (TMPRSS2), la catépsina L y la furina. TMPRSS2 se expresa altamente en varios tejidos del humano y se coexpresa con ACE2 en células epiteliales nasales, pulmonares y bronquiales, lo que explica parte del tropismo tisular del SARS-CoV-2.^(1,5,6,20,21,22) Además, estos genes se expresan en una amplia gama de células: enterocitos, cardiomiocitos, células vasculares, testiculares, trofoblastos placentarios, células de los conductos biliares, páncreas, cerebro, riñón y macrófagos.^(8,20)

Tras la unión de la proteína S a las células, las membranas virales y del hospedero pueden fusionarse, y el ácido ribonucleico (ARN) genómico viral se libera directamente al citoplasma. Alternativamente, en algunas células, el SARS-CoV-2 se internaliza en endosomas y, después de la escisión mediada por catépsina activada por un pH bajo, las membranas virales se fusionan con la membrana endosómica para facilitar la entrada de la nucleocápside al citoplasma.^(3,13)

Al unirse a las células epiteliales del tracto respiratorio, el SARS-CoV-2 comienza a replicarse, migra hacia las vías respiratorias e ingresa a las células epiteliales alveolares. La rápida replicación del SARS-CoV-2 en los pulmones puede desencadenar una fuerte respuesta inmunitaria.^(1,5)

Detección inmunológica del SARS-CoV-2

Las células hospederas y, especialmente, las del sistema inmune, poseen un extenso arsenal de receptores de reconocimiento de patrones (PRR) capaces de reconocer patrones moleculares asociados a patógeno (PAMPs, por sus siglas del inglés *pathogen associated molecular pattern*) para desencadenar respuestas inflamatorias y muerte celular programada que limitan la infección viral y promueven la eliminación del patógeno.^(3,13,18)

Entre los receptores tipo Toll (TLR, del inglés *Toll-like receptor*), TLR2 es uno de los PRR que reconocen la proteína de la envoltura del SARS-CoV-2; TLR1, TLR4 y TLR6 pueden unirse a la proteína S. Asimismo, TLR3, que reconoce el ARN bicatenario (ARNds), se activa en las primeras 24 h de la infección. TLR7 se activa en respuesta al SARS-CoV-2, y sus variantes anómalas se correlacionan con COVID-19 grave.^(3,6,11,13,23)

La mayoría de los TLR utilizan la vía de la proteína adaptadora MyD88 para desencadenar la producción de citocinas inflamatorias; TLR3 es la excepción y señala exclusivamente a través de TRIF. TLR4 puede enviar señales a través de ambas. Subsecuentemente a la activación de MyD88, se activan el factor nuclear NF-κB, las proteínas cinasas activadas por mitógenos (MAPK) y los factores reguladores (IRF) del interferón (IFN). La translocación nuclear de estas moléculas da como resultado la activación transcripcional de varias citocinas proinflamatorias, donde se incluyen el factor de necrosis tumoral alfa (TNFα), la interleucina (IL)-6 e IL-1; junto con la transcripción de genes que codifican otros sensores, como NLRP3, y la producción de IFN y genes estimulados por IFN (ISG). La señalización a través de TRIF también activa la producción de IFN y varios factores de transcripción dependientes de TLR4 y TLR3, algunos de los cuales tienen actividad antiviral directa.^(3,22,23,24,25,26)

El ARN monocatenario del SARS-CoV-2 se puede detectar intracelularmente por los *Rig-like receptors* (RLR), y otros receptores como MDA5, RIG-I y LGP2.^(3,11,13) Después de su activación estos PRRs se trasladan a las mitocondrias, donde interactúan con la proteína adaptadora de señalización antiviral mitocondrial (MAVS) para formar un señalosoma. Esta formación activa el factor asociado al receptor de TNF (TRAF) 3, la cinasa de unión a TANK (TBK) 1 y la cinasa IκB (IKK) para la fosforilación de IRF3, que facilita su traslación al núcleo y la transcripción de genes que codifican IFN tipo I y III. La producción y posterior liberación de IFN estimula la posterior señalización autocrina y paracrina para producir ISG con diversas funciones antivirales.^(3,23,25,26,27)

Los *NOD-like receptors* (NLR) también responden a la infección por SARS-CoV-2 e inducen la producción de IFN tipo I y citocinas proinflamatorias. Varios informes sugieren que NLRP3 detecta la infección por CoV. NLRP3, se activa y forma un inflamosoma que lleva a la activación de caspasa-1 y a la producción y liberación de IL-1β e IL-18 bioactivas y la escisión de gasdermina (GSDM) D. Esta última forma poros en la membrana plasmática para provocar su ruptura y la muerte celular piroptótica. Los niveles elevados de IL-1β e IL-18 en plasma se correlacionan con la gravedad de la enfermedad y la mortalidad en pacientes con COVID-19.^(3,23,28)

Según estudios recientes las lectinas de tipo C de membrana interactúan con los componentes glicosídicos de la espiga y desempeñan un papel importante en la entrada viral.⁽¹¹⁾

Inmunidad innata ante el SARS-CoV-2

La señalización de IFN, la producción de citocinas y la muerte celular son mecanismos clave de la respuesta innata para reducir la replicación y propagación viral y eliminar las células infectadas. Sin embargo, el SARS-CoV-2 codifica proteínas y mecanismos que contrarrestan estos mecanismos.⁽³⁾ Antes que se inicien los mecanismos innatos antivirales de defensa han ocurrido varios ciclos de replicación viral.⁽¹³⁾

Inmunidad innata celular

La inmunidad innata mediada por células es fundamental en la resistencia al SARS-CoV-2.⁽¹¹⁾ Las células innatas incluyen células mieloides: monocitos, macrófagos, células dendríticas (DC, del inglés *dendritic cells*) y granulocitos (neutrófilos, eosinófilos y basófilos); y células linfoides innatas (ILC, *innate lymphoid cells*)

incluyendo las células NK (*natural killer* o asesinas naturales). Estas células participan en la eliminación directa de patógenos y pueden activar respuestas inmunes adaptativas.⁽²³⁾

Macrófagos

Los macrófagos son una familia heterogénea de fagocitos residentes en los tejidos. En caso de infección, los macrófagos detectan DAMPs o PAMPs y responden liberando moléculas inflamatorias que eliminan patógenos, inician el reclutamiento de células efectoras adicionales y promueven la reparación de tejidos.^(20,26) Además, tienen capacidad de ejercer la presentación de antígenos y facilitar la activación de otras células inmunitarias, incluidas las células T y B.⁽²⁹⁾

En estado estacionario, la población de macrófagos en el pulmón sano se compone de dos tipos principales, los macrófagos intersticiales (MI) y los macrófagos alveolares (MA). Ambos tipos celulares se distinguen por sus fenotipos, localización y función.⁽²⁹⁾

Los macrófagos alveolares se clasifican en dos fenotipos principales: M1 (activación clásica) y M2 (activación alternativa). Los M1 se especializan en cooperación con Th1 para producir citocinas proinflamatorias, eliminar bacterias y reclutar células inmunes al parénquima pulmonar. Los M2 coinciden con el patrón Th2 de citocinas antiinflamatorias, para la eliminación de células apoptóticas, resolución de la inflamación y remodelación de tejidos.⁽²⁹⁾ Curiosamente, los MA pueden expresar ambos programas (M1 y M2) en dependencia de la naturaleza de las señales ambientales recibidas y pueden equilibrar la respuesta inmune como inductores pro/antiinflamatorios y agentes pro/antifibróticos, proasmáticos, prorresolutivos y/o reparadores de tejidos.^(14,20,29)

En el estado fisiológico, los MA normalmente muestran un fenotipo inmunosupresor M2 y son fundamentales para la homeostasis al eliminar células apoptóticas, materiales extraños y surfactante, lo que asegura que los pulmones permanezcan libres de desechos. Aunque los MA tienen capacidades de presentación de antígenos y expresan HLA-DR, promueven la tolerancia y suprimen la activación linfocitaria mediante prostaglandinas inmunosupresoras y TGF- β .⁽²⁰⁾

Los fagocitos mononucleares residentes pulmonares pueden infectarse con SARS-CoV-2 mediante la fagocitosis de células epiteliales infectadas seguida de un escape viral del lisosoma o una infección directa dependiente o independiente de ACE2.^(4,11,20,29) La infección por SARS-CoV-2 en monocitos y macrófagos es abortiva, no culmina en la reproducción del virus; sin embargo, sí perturba las funciones celulares de respuesta antiviral y la capacidad de evocar respuestas inmunes adaptativas.^(14,29)

Los macrófagos no polarizados y M1 son más afectados por la SARS-CoV-2;⁽¹⁴⁾ probablemente por una mayor expresión de ACE2.⁽¹¹⁾ Esto puede explicar por qué la obesidad, la diabetes, y otras afecciones asociadas a la polarización M1, son comorbilidades críticas en la COVID-19.⁽¹⁴⁾ En contraste, los macrófagos M2 tienden a ser menos permisivos con el SARS-CoV-2. De ello, se deriva que los pacientes asmáticos o alérgicos parecen ser menos susceptibles al virus.⁽¹⁴⁾

En caso de infección, los MA pueden generar respuestas inflamatorias. La destrucción del epitelio respiratorio provoca la pérdida de ligandos reguladores, como CD200; que sumado al reconocimiento de PAMPs inclina el cambio del MA a un programa transcriptómico proinflamatorio.⁽²⁰⁾

El SARS-CoV-2 exagera las respuestas de los macrófagos independientemente del tipo de polarización.⁽¹⁴⁾ Tras la infección por SARS-CoV-2, los macrófagos y monocitos expresan genes de citocinas y quimiocinas con un perfil mixto M1/M2: IL-1 β , TNF- α y TGF- β 1, IL-10, y preferentemente IL-6, con ausencia de IFN- β . Por tanto, se sugiere que el SARS-CoV-2 no induce una polarización clara al inicio de la infección, sino un cambio retardado hacia un tipo M2.⁽¹⁴⁾ A ello, se suman CCL7 (ligando de quimiocina con motivo CC 7), CCL8 y CCL13 para reclutar y activar células T. En cambio, las células T producen IFN- γ y otras citocinas para activar aún más los macrófagos. Este circuito de retroalimentación positiva impulsa la continuidad y aumento de la inflamación patológica.⁽¹¹⁾ De ahí, que los macrófagos se consideran los principales promotores de la tormenta de citocinas durante la infección por SARS-CoV-2.⁽²⁹⁾

Como células efectoras, tanto los MA como los MA derivados de monocitos (Mo-MA) desempeñan un papel principal en la eliminación de las células infectadas, mediante fagocitosis y citotoxicidad celular dependientes o no de Ac específicos al SARS-CoV.⁽²⁹⁾

Los pacientes con enfermedad severa muestran mayores porcentajes de monocitos inflamatorios CD14+ CD16+ en sangre periférica que los pacientes leves.⁽³⁰⁾ El GM-CSF, liberado por las células T induce aún más monocitos CD14+ CD16+. Asimismo, una subpoblación de monocitos CD14+ IL-1 β + aumenta en pacientes con COVID-19, lo que promueve una mayor producción de IL-1 β .⁽²⁾

En hospederos inmunocompetentes, la infección por SARS-CoV-2 se caracteriza por una respuesta inflamatoria aguda con afluencia de células mieloides hacia el pulmón. Una característica clave es la fuerte respuesta de IFN tipo I, mediada principalmente por subpoblaciones de células mieloides de naturaleza alveolar. En particular, las subpoblaciones de macrófagos expresan altos niveles de genes de IFN tanto en magnitud como en frecuencia. La inducción de una respuesta sólida de IFN en macrófagos se correlaciona fuerte e inversamente con la viremia y la posterior eliminación del SARS-CoV-2 de las vías respiratorias.⁽³¹⁾

Células dendríticas

Las células dendríticas (DC) son miembros importantes de la respuesta inmune innata que cumplen funciones importantes ante una infección viral y participan en la orquestación de la inmunidad adaptativa.^(18,23)

La entrada del SARS-CoV-2 a las células diana, induce en ellas muerte celular por piroptosis. Los productos virales y patrones moleculares asociados a daño (DAMP) liberados reclutan células inmunitarias (incluidas las DC) para infiltrarse en el tejido pulmonar y promover la secreción de citocinas, en particular IL-6, IL-1B, IL-10, TNF- α , factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), proteína-10 inducida por IFN, IL-17, e IL-1ra.^(18,28,32)

Las células dendríticas clásicas (cDC) 1 (CD141+) se encuentran en la sangre periférica, ganglios linfáticos, la médula ósea y el bazo. Participan en la presentación cruzada de antígenos a través de moléculas MHC-I para activar las células T CD8+ y promover las respuestas de las células Th1 y NK a través de IL-12. Las cDC1 también secretan IFN-III.^(18,23)

Las cDC2 (CD1c+) están presentes principalmente en la sangre periférica, órganos linfoides y tejidos periféricos. Se activan para convertirse en productoras robustas de IL-12 y son excelentes en la presentación cruzada. Las cDC2 también son productores importantes de IL-23, IL-1, TNF- α , IL-8 e IL-10.^(18,23)

Las DC intersticiales pulmonares expresan ACE-2, lo que indica que pueden ser infectadas por el SARS-CoV-2. También expresan CD147, que interactúa con la proteína *spike*.⁽³³⁾ El virus puede replicarse dentro de las DC, pero de forma incompleta y abortiva. Las DC no pueden producir viriones infecciosos. En consecuencia, los genes relacionados con la apoptosis y con la maduración en las DC no se inducen.⁽²³⁾ Además, el SARS-CoV-2 ingresa a las DC y a los macrófagos a través de DC-SIGN (molécula de adhesión intercelular no integrina específica de las células dendríticas o CD209) y furina. DC-SIGN se expresa exclusivamente por DC en la piel, mucosas y órganos linfoides. El SARS-CoV-2 puede adherirse a la superficie de las DC mediante DC-SIGN y aprovechar la migración de estas a ganglios linfáticos para diseminar la infección.^(18,23)

La infección por SARS-CoV-2 puede provocar una disfunción inmune aguda. El porcentaje de DC en sangre periférica disminuye en las fases aguda y convaleciente de la infección. Probablemente el virus causa citopatía de DC y reduce sus cantidades y también atenúa su función. Las DC convencionales CD11c+ de pacientes con infección aguda por CoV no producen suficiente IFN- γ , - α e - β . Además, la expresión de HLA-DR, CD80 y CD86 está alterada; por lo que la posterior activación, proliferación y respuesta de células T CD4+ y CD8+ también se ven afectadas.⁽²³⁾

Las DC derivadas de monocito (mo-DC) infectadas regulan positivamente la expresión de citocinas y quimiocinas proinflamatorias y aumentan la gravedad de la inflamación, pero no la generación de IFN- α e IFN- β .⁽²³⁾

Las células dendríticas plasmocitoides (pDC) se identificaron por primera vez en sangre periférica y amígdalas. Estas detectan la infección viral y responden a ella mediante la producción rápida de IFN-I.^(18,23) Las pDC expresan constitutivamente altos niveles de TLR 7 y 9 endosomales que permiten reconocer ácidos nucleicos y una potente señalización para inducir IFN tipo I alfa. En las primeras 12 h después de la detección viral, las pDC dedican aproximadamente el 60 % de su actividad transcripcional a la producción de isoformas de IFN- α , cantidades 150 veces superiores a las cDC. La señal paracrina y autocrina del IFN tipo I incita un circuito de retroalimentación positiva y maximiza el estado de activación retardada y completa de las pDC. En algunas situaciones, las pDC también pueden producir IFN- β , e IFN tipo III; median citotoxicidad celular directa y estimulan respuestas adaptativas a través de la presentación de antígenos a las células T.⁽¹³⁾

El SARS-CoV-2 parece escapar de la actividad inmune al disminuir la cantidad y función de las células dendríticas y la producción de IFN tipo I, lo que lleva a una progresión alterada de la inmunidad adaptativa.⁽²³⁾

Células Natural Killer

Las células NK se especializan en atacar y lisar las células infectadas; lo que permite la liberación de antígenos para estimular la inmunidad adaptativa.^(6,34)

Además de que las células NK activadas pueden reconocer directamente las células infectadas por virus para matarlas y promover su eliminación, tienen el potencial de secretar IFN- γ , TNF- α , IL-10, IL-5, IL-13, IL-8, MIP-1 α y MIP-1B. Las NK CD16+ median la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC, del inglés *antibody dependent cellular cytotoxicity*).⁽³⁵⁾

La cantidad de células NK en el torrente sanguíneo disminuye durante la infección, sin diferencias entre subpoblaciones, principalmente durante la fase aguda y grave de la enfermedad; y se relaciona directamente con la velocidad de aclaramiento viral.^(6,28,32,35) Las células NK no expresan ACE2 por lo que es poco probable que el CoV tenga algún efecto citopático directo.⁽³⁵⁾ En la fase aguda, la citopenia NK puede deberse al tráfico aumentado hacia los pulmones y la apoptosis generada por la tormenta de citocinas. A la vez, las citocinas activadoras de células NK; IL-12, IL-15 e IL-21, se reducen por la desregulación de las DC.^(27,28,32)

Con el ambiente antiinflamatorio de los pulmones que causan los macrófagos alveolares, las células NK tienen un alto umbral de activación y la secreción oportuna y adecuada de IFN tipo I es fundamental para

activar las NK pulmonares.⁽²⁸⁾

El receptor de NK miembro A del grupo 2 (NKG2A o CD94) es un receptor inhibidor de las células T y NK, que aumenta significativamente en pacientes con COVID-19. Su ligando es el antígeno leucocitario humano (HLA, *human leukocyte antigen*)-E, cuya expresión también aumenta en las células infectadas.^(28,34,35,36) La proteína S1 del SARS-CoV-2 se une al HLA-E y disminuye la capacidad de desgranulación de las células NK, entonces las subpoblaciones NK se inclinan hacia un fenotipo inflamatorio en lugar del citotóxico.⁽²⁸⁾

La disminución de la citotoxicidad durante las infecciones virales conduce a la acumulación de estímulos antigénicos, el mantenimiento de la inflamación y el daño tisular.⁽²⁸⁾ Asimismo, una marcada disminución en las poblaciones CD56+ CD16+ se correlaciona con la gravedad de la enfermedad.^(35,36)

Células linfoides innatas

Las ILC son células que residen predominantemente en tejidos; sin embargo, lo conocido de ellas en la COVID-19 se debe al estudio de las mismas en la sangre periférica. Los datos sugieren que en la COVID-19 se alteran los niveles totales de ILC circulantes, en especial el subconjunto de ILC2; con mayor expresión de citocinas IL-5 e IL-13. La expresión de marcadores de activación, migración y diferenciación también están alterados y se correlacionan con la gravedad de la enfermedad, la necesidad de hospitalización y la mayor duración de la estancia hospitalaria.⁽³⁵⁾ Varias observaciones respaldan la hipótesis de que las personas con números más bajos de ILC en el momento de la infección por SARS-CoV-2 tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedad grave.⁽³⁷⁾

Neutrófilos

Los neutrófilos eliminan patógenos mediante explosión oxidativa, desgranulación, fagocitosis y liberación de trampas extracelulares. Su papel es más destacado en las infecciones bacterianas y fúngicas, pero contribuyen a la inmunidad antiviral.^(38,39) Aunque los neutrófilos expresan DC-SIGN, no existe evidencia concluyente de que se infecten con SARS-CoV-2.⁽³⁹⁾

Se describe un aumento significativo en el recuento de neutrófilos y la regulación positiva de varios quimioatrayentes de neutrófilos asociado con la gravedad de la COVID-19 en los pacientes.⁽¹⁵⁾ Los estudios informan niveles elevados de NETs en sangre periférica y tejidos pulmonares de pacientes con COVID-19. Además de estar asociadas con una mayor gravedad de la COVID-19, las NET elevadas contribuyen a la lesión pulmonar y la trombosis microvascular.⁽³⁸⁾

La activación y desgranulación de los neutrófilos son los procesos inmunitarios celulares más activados en la COVID-19, sin embargo no desempeñan ningún papel en la eliminación del SARS-CoV-2.⁽³⁹⁾ Los neutrófilos son convocados al foco inflamatorio atraídos por la liberación de citocinas, PAMPs y DAMPs. Los neutrófilos activados liberan IL-6, IL-8, IFN- γ y TNF- α .⁽³⁸⁾

Una de las funciones más críticas del IFN- γ es evitar que los neutrófilos entren en los pulmones y obligarlos a activar la apoptosis, pero debido a la producción y señalización deficientes del IFN- γ en la COVID-19, los neutrófilos se acumulan ampliamente en los pulmones. Este es un factor esencial en la patogénesis de la enfermedad.⁽²⁸⁾

Los neutrófilos de baja densidad (LDN, siglas del inglés *low density neutrophils*), neutrófilos maduros activados o inmaduros, se pueden encontrar en la sangre circulante y fluido de lavado broncoalveolar y son particularmente propensos a la formación espontánea de NETs. La persistencia de LDN durante el período de recuperación era característica del COVID-19 grave.^(20,38)

Eosinófilos

Entre los posibles mecanismos que utilizan los eosinófilos contra virus ssRNA como el SARS-CoV-2 figuran el TLR-7, la neurotoxina derivada de eosinófilo (EDN), la proteína catiónica del eosinófilo (ECP) y el aumento de la expresión de MHC-I y CD86. Los eosinófilos pueden liberar una gran cantidad de citocinas principalmente IL-12, IFN- γ e IL-6.^(2,40) A la vez, la eosinopenia puede servir como indicador pronóstico de una COVID grave^(9,41,42) y el recuento de eosinófilos en sangre periférica se correlaciona inversamente con la expresión de ACE2 en el epitelio bronquial.^(40,43)

El TLR-7 reconoce ssRNA y su expresión es mayor en eosinófilos en comparación con neutrófilos. La estimulación de TLR-7 induce la producción de citocinas, óxido nítrico (NO), especies reactivas del oxígeno y la desgranulación.⁽⁴¹⁾ Como ECP y EDN, pueden neutralizar el virus, la eosinopenia podría explicar una mayor carga viral que, a la vez, consume eosinófilos en exceso.⁽⁴⁰⁾

Inmunidad innata humoral

Los componentes del brazo humoral de la inmunidad innata son un conjunto diverso de moléculas: el complemento, colectinas, ficolinas y pentraxinas. Estas moléculas son PRR de fase fluida.⁽¹¹⁾

Sistema del Complemento

La activación temprana del complemento puede combatir con éxito la COVID-19, pero la activación prolongada provoca un circuito de retroalimentación positiva de la inflamación que contribuye a gravedad del paciente.⁽⁶⁾

Las lectinas desempeñan un papel importante en la activación del complemento en fases previas a la producción de Ac específicos en la COVID-19. MBL (lectina de unión a manosa, del inglés *manose binding lectin*) reconoce restos glicosídicos de la espícula e inhibe todas las variantes del SARS-CoV-2. La pentraxina 3 (PTX3) y la serina proteasa 2 asociada a la proteína de unión a manosa (MASP-2) se unen a la nucleoproteína del SARS-CoV-2. MASP-2 es la principal desencadenante de la activación de la vía de las lectinas, que río abajo produce la C3-convertasa y el complejo de ataque a la membrana.⁽⁶⁾ El bloqueo de las C3 y C5-convertasa y la MASP ha probado ser beneficioso para el curso de la COVID-19.^(6,11)

Los pacientes con COVID-19 tienen niveles plasmáticos elevados de proteínas del complemento y depósito de fragmentos en ciertos órganos. Los neutrófilos activados y las NETs contienen proteínas del complemento necesarias para la C3-convertasa alternativa; constituyen otra forma en que el SARS-CoV-2 induce una activación prolongada del complemento.⁽⁶⁾

Efecto antiviral de los interferones

La activación temprana y eficiente del sistema inmunológico mediante la inducción de una potente respuesta de interferón es crucial para controlar el virus.⁽²⁰⁾ Los IFN ayudan a eliminar la infección del cuerpo huésped al promover la producción de compuestos antivirales mediante la transcripción de ISG y citocinas.^(6,44,45)

En comparación con otros virus respiratorios, el SARS-CoV-2 induce niveles más bajos de IFN tipo I y tipo III y una mayor expresión de quimiocinas en células del epitelio bronquial humano en comparación con otros virus respiratorios comunes.^(10,22,25,44) En monocitos-macrófagos, aunque son inducidos los ISG en pacientes con COVID-19, no producen IFN tipo I ni tipo III. Se describe que los niveles de ISG en monocitos-macrófagos y células T de casos leves son más altos que en los casos graves;⁽¹⁰⁾ lo que respalda la presunción de que una mayor respuesta de IFN está relacionada con la resolución de la enfermedad.^(10,44,46)

La regulación del sistema IFN es de gran importancia para los resultados de la COVID-19: una activación insuficiente en las primeras etapas permite que el SARS-CoV-2 ingrese al cuerpo sin ser detectado, mientras que una sobre activación en etapas posteriores produce graves daños al hospedero.^(6,24)

Los pacientes con COVID-19 muestran un patrón heterogéneo de respuesta de IFN- α .⁽⁴⁷⁾ No está claro qué causa el desequilibrio entre la inflamación y la producción de IFN. Se teoriza que la pérdida de pDC en casos graves puede contribuir en parte a la disminución de la producción de IFN.^(10,48)

En adición, la principal estrategia de evasión inmunológica del SARS-CoV-2 implica restringir la actividad de los interferones, lo que resulta en bajas respuestas de IFN tipo I y II, y subestimulación de ISG durante las primeras etapas de la enfermedad. Las proteínas no estructurales (NSP) 1, 8, 9, 13, 15 ORF9b y ORF6 son las principales responsables. Esto permite al SARS-CoV-2 establecerse en el hospedero sin la amenaza de una respuesta inmune temprana.^(6,11,22,24)

Inmunidad adaptativa ante SARS-CoV-2

Los mecanismos adaptativos proporcionan inmunidad específica al patógeno, erradican la infección y proporcionan memoria de larga duración.⁽¹¹⁾ La recuperación de los individuos infectados por SARS-CoV-2 depende del correcto levantamiento de respuestas adaptativas humoral y celular específicas.^(15,49)

Respuesta de células T

Las respuestas inmunes de las células T son esenciales para una protección al menos parcial contra muchas infecciones por coronavirus, incluida la COVID-19. Los linfocitos apenas expresan ACE2.^(11,50) Sin embargo, el SARS-CoV-2 infecta las células T humanas a través de CD147, presente en la superficie de los linfocitos T.⁽⁹⁾

Las células T CD4⁺ desempeñan funciones esenciales en la coordinación de las respuestas inmunitarias y la cooperación con las células B para la producción de nAc. También promueven la actividad efectora de las células T CD8⁺ y el establecimiento de las células de memoria. Las células T CD4⁺ específicas del SARS-CoV-2 producen IL-2 e IFN- γ , lo que sugiere que los individuos recuperados de COVID-19 exhiben una respuesta de células Th1.⁽⁵¹⁾ Las células T CD8⁺ reconocen los antígenos virales presentados en moléculas MHC-I de las células infectadas y son citotóxicas a través de múltiples mecanismos.⁽⁹⁾ No hay evidencia de que las células T CD4⁺ desempeñen citotoxicidad ante el SARS-CoV-2.⁽⁵²⁾ Entre el 70 y 100 % de los pacientes convalecientes de COVID-19 presentan células T CD8⁺ y CD4⁺ circulantes específicas al SARS-CoV-2.^(11,15,52)

En la COVID-19, es característica la linfopenia.^(2,5,6,9,11,30,53,54,55,56,57,58) Hay evidencia de disminuciones significativas en los recuentos de células T CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, y NK en pacientes con COVID-19 en comparación con controles sanos.^(9,46,53,56,59) Además, algunos estudios indican que las poblaciones de células T y B de los órganos linfoides secundarios son diezadas por un mecanismo dependiente de Fas/FasL. Esta vía se ve

exacerbada por la intensa señalización de IL-6.^(4,21) Otro mecanismo pudiera ser mediado por la prostaglandina D₂ (PGD₂), inductora de IL-13, que a su vez estimula las células supresoras derivadas de monocito.⁽⁶⁰⁾

Las poblaciones CD3+, tanto CD4+ como CD8+, disminuyen a niveles por debajo de los normales en la mayoría de los pacientes con infección grave y su número se correlaciona negativamente con los niveles de TNF- α , IL-6 e IL-10.^(44,61)

En pacientes con síntomas leves, el recuento de linfocitos es significativamente mayor en comparación con los pacientes graves. Pero, tanto los casos leves como los graves, tienen recuentos de células T menores que los donantes sanos.⁽²¹⁾

A pesar de la linfopenia, se pueden detectar células T CD8+ y CD4+ específicas al virus expandidas en pacientes con COVID-19.⁽⁵²⁾ Las células T respondedoras poseen fenotipo de activación general (Ki67+, CD38+, HLA-DR+); las T CD4+ con niveles más altos de CD69, CD38, OX40 y CD44, y las CD8+ niveles más altos de CD69, CD38 y CD44.^(15,56)

La linfopenia no afecta la relación CD4:CD8, sin embargo se observa un aumento compensador de expresión del marcador CD8 intentando aumentar su actividad citotóxica.^(54,62)

Los pacientes con COVID-19 muestran agotamiento funcional de los linfocitos citotóxicos asociados con la infección por SARS-CoV-2,^(2,9,63) siendo menor la frecuencia del fenotipo no agotado en los casos no graves.⁽¹⁵⁾ Sin embargo, la expresión de marcadores de agotamiento potencial, no necesariamente refleja agotamiento funcional sino una activación en proceso.⁽⁵⁴⁾ Se plantea que el virus promueve una activación inicial excesiva, seguida por el agotamiento de las células T CD8+.⁽⁹⁾

En los pacientes graves con COVID-19, el porcentaje de células T CD4+ vírgenes (CD45RA+) aumenta, mientras que las de memoria (CD3+ CD4+ CD45RO+), T citotóxicas (CD3+ CD8+ CD28+) y T reguladoras (CD3+ CD4+ CD25+ CD127^{bajo+}) disminuyen en los casos graves, lo que implica un deterioro inmunológico.^(9,15,56,61)

Las células T reaccionan ante, al menos, 30 epítomos de proteínas virales y exhiben una memoria sostenida.⁽¹¹⁾ Las proteínas NP, M y S contienen los epítomos inmunodominantes para las células T.^(15,59) Las células T CD8+ median en mayor proporción respuestas a los epítomos S y M o NP; mostrando las específicas a M/NP una funcionalidad más amplia y mayor frecuencia en la enfermedad leve.⁽⁵⁹⁾ La magnitud de las respuestas T se correlaciona con los títulos de Ac relacionados, incluidos anti-S y anti-NP.⁽⁵⁹⁾

Se ha reportado que entre el 20 y 50 % de las personas no expuestas al SARS-CoV-2 tienen células T preexistentes de memoria a los coronavirus del resfriado común (HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63 o HCoV-HKU1) con reactividad cruzada y afinidad comparable al SARS-CoV-2. Ello muestra que existe inmunidad preexistente al SARS-CoV-2 en la población general;⁽¹⁵⁾ sin embargo, la importancia de estos hallazgos para la susceptibilidad individual y poblacional al SARS-CoV-2 aún no está clara.⁽⁵⁹⁾

Las respuestas de las células T específicas al virus en la infección asintomática se caracterizan por una producción equilibrada de IL-10 y citocinas inflamatorias, mientras que la enfermedad sintomática se caracteriza por una producción polarizada de mediadores inflamatorios.⁽⁵⁴⁾

Aunque los pacientes con COVID-19 grave muestran altos niveles séricos de IL-12, potente inductor de Th1; también tienen altos niveles de IFN- γ e IL-17A, esta última producida por células Th17. En particular, la señalización de IL-6 induce la diferenciación de Th17 mediante STAT3 y los factores nucleares ROR- γ t y AHR. Curiosamente, las células T en estos pacientes expresan niveles más altos del receptor de IL-6 que los controles sanos. Además, se identifican algunas células Th1 “no clásicas” que expresan en gran medida los marcadores Th17 como CD161 y el receptor de IL-1 tipo I (IL-1RI). También aumentan las citocinas Th2, incluidas IL-4, IL-10 e IL-13; con expresión conjunta de factores de transcripción T-bet y GATA3, que inducen Th1 y Th2, respectivamente, en células T CD4+ activadas del líquido broncoalveolar de pacientes con COVID-19.^(44,64,65) En conjunto, es probable que las células T muestren respuestas mixtas Th1, Th2 y Th17 en COVID-19,^(2,15,44,59,66) y queda pendiente revelar cuál es la más protectora.

Las células Treg pueden suprimir las células efectoras y los mecanismos que dañan los tejidos, función crucial para el mantenimiento de la mucosa respiratoria.⁽⁹⁾ Se ha visto en pacientes graves de COVID-19 que los mecanismos reguladores negativos de activación de células T mediados por FoxP3 están alterados y se inducen células T CD25+ hiperactivas. Probablemente la sobreproducción de IL-6 y la privación de IL-2 contribuyen a la represión de FoxP3 en estos casos.⁽⁴⁴⁾

La proporción de células Treg/Th17 disminuye en pacientes con COVID-19 grave debido a la disminución del número de células Treg, lo que indica una regulación insuficiente de las respuestas proinflamatorias. La evidencia muestra que el desequilibrio Treg/Th17 que se inclina hacia el fenotipo Th17 se asocia con la gravedad de la inflamación sistémica no controlada en la lesión pulmonar aguda y el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). La IL-17 parece promover la inflamación pulmonar, por la migración de neutrófilos y monocitos a los pulmones, y activando otras cascadas de citocinas (G-CSF, TNF- α , IL-1 β e IL-6).⁽⁶⁷⁾

Los mecanismos moleculares involucrados en la regulación de la expresión del factor nuclear FOXP3 y la respuesta antígeno-específica de células Treg en la COVID-19 aún no están claros, y se necesitan más estudios para explotar su aplicabilidad en el entorno clínico.⁽⁹⁾

En adición, el SARS-CoV-2 parece desencadenar una funcionalidad innata en las células T CD16+ altamente

activadas de los compartimentos CD4+, CD8+ y $\gamma\delta$. La alta generación de C3a en casos graves parece inducir este peculiar fenotipo. Funcionalmente, CD16 permite la desgranulación y citotoxicidad independientes del TCR mediadas por complejos inmunitarios (ADCC), que hasta ahora parecen ser específicos del SARS-CoV-2.⁽¹¹⁾ No hay datos disponibles sobre el papel de las células T $\gamma\delta$ en la respuesta anti-SARS-CoV-2, aunque se ha demostrado que estas contribuyen a la inmunidad contra el SARS-CoV y otros virus.⁽⁵⁵⁾

Aunque se reconoce que la inmunidad mediada por células T desempeña un papel central en el control del SARS-CoV-2, su importancia todavía se subestima y no está del todo clara.⁽¹¹⁾

Respuesta de células B y anticuerpos

La inducción de Ac específicos del SARS-CoV-2 es necesaria para la eliminación viral en personas infectadas.

⁽⁶⁸⁾ Al producir anticuerpos (Ac), las células B desempeñan un papel fundamental en la inmunidad antiviral.

⁽¹¹⁾ Al parecer, la celularidad B no acompaña a las T y NK en la linfopenia vista en la COVID-19 y aunque las poblaciones B pueden estar deprimidas, se mantienen dentro de los rangos normales.⁽²⁾

Respuesta de células B

Las respuestas de las células B en pacientes con COVID-19 ocurren concomitantemente con las respuestas de las células T CD4+ cooperadoras foliculares (Tfh, del inglés *T follicular helper*), aproximadamente una semana después del inicio de los síntomas.⁽³⁰⁾ Las personas con COVID-19 no grave experimentan reacciones de centros germinales (CG) con características clásicas. Las células T CD4+ son esenciales para la formación del CG, la diferenciación de las células B, el cambio de isotipo y la maduración de afinidad, características de la respuesta de anticuerpos dependiente de las células T.⁽¹¹⁾

Las respuestas de las células B suelen surgir primero contra la proteína N. Entre cuatro y ocho días después del inicio de los síntomas, se encuentran respuestas de Ac a la proteína S. Las respuestas de nAc, probablemente frente a la proteína S, comienzan a desarrollarse en la semana dos, y la mayoría de los pacientes desarrollan nAc en la semana tres.⁽³⁰⁾

En individuos asintomáticos, hay mayor expansión de las Tfh circulantes (cTfh) y una fuerte correlación positiva entre estas y las células plasmáticas. Dicha correlación se pierde con el aumento de la gravedad de la enfermedad; esto sugiere la presencia de respuestas coordinadas de células T y B en casos asintomáticos y leves, lo que genera una inmunidad humoral antiviral eficaz que se desacopla en casos graves y críticos.⁽⁴⁸⁾ Durante la infección por SARS-CoV-2, los plasmablastos y células B de memoria expresan transcritos de IgM, IgG e IgA, y los genes de cadenas pesadas de inmunoglobulina altamente mutados y relacionados clonalmente, indican que se produce una fuerte respuesta de Ac.⁽⁴⁶⁾

En individuos sintomáticos hay una expansión clonal sustancialmente mayor, principalmente en grupos de plasmablastos/células plasmáticas. La magnitud de la expansión aumenta de enfermedad leve a moderada, pero se atenúa en enfermedades graves a críticas.^(11,48,69) A ello se suma un retraso en la aparición de nAc en los casos graves. Todo ello indica una respuesta defectuosa del CG, que puede verse asociada al agotamiento de las células T CD4+ en los ganglios linfáticos de pacientes graves. Este defecto y el retraso en el desarrollo de anticuerpos contra la proteína S pueden contribuir a la diseminación viral y a una persistencia prolongada del virus en los pacientes.⁽¹¹⁾

En concordancia, las células IgA+ están disminuidas en individuos sintomáticos, y se refleja en la significativa disminución de la IgA2; lo que sugiere que en los casos asintomáticos se mantiene una respuesta humoral eficaz en la mucosa.⁽⁴⁸⁾

Memoria de células B

Se han encontrado células plasmáticas específicas a la proteína spike en aspirados de médula ósea hasta un año después de la infección, y su abundancia se correlaciona con los títulos séricos de Ac anti-S específicos, lo que indica la formación de un compartimento de células plasmáticas de larga vida.⁽⁷⁰⁾

Los Ac expresados por las células B de memoria poco después de la infección pueden portar relativamente pocas mutaciones; sin embargo las células de memoria específicas de spike o RBD continúan evolucionando y renovándose en los meses siguientes, expresando Ac que demuestran mayor hipermutación somática y potencia de neutralización.⁽⁷⁰⁾

Es probable que las células B de memoria con reacción cruzada, que se generan durante exposiciones previas a los CoV estacionales, sean reclutadas para participar en la respuesta contra el SARS-CoV-2. De hecho, los Ac contra S2, proteína conservada entre los CoV humanos, tienden a tener mayor hipermutación somática que los nuevos Ac anti-RBD después de la infección por SARS-CoV-2.⁽⁷⁰⁾

Respuesta a señalización de IFN

Los genes de las vías de respuesta a IFN- α y - γ están enriquecidos en todos los subconjuntos de células B de individuos con COVID-19, más aún en aquellos con enfermedad asintomática o leve, pero atenuados en los casos graves y críticos.⁽⁴⁸⁾

Las células B en individuos con COVID-19 asintomático o leve tienen una respuesta más pronunciada a los interferones, con mayor activación del NF-κB y expresión de genes asociados con la señalización del BCR. Asimismo, la señalización del TNF-α a través del NF-κB es mejor en células B inmaduras, vírgenes y de memoria, pero defectuosa en células B inmaduras y plasmáticas de enfermos graves. El TNF-α es apenas detectable en el suero del asintomático y más alto en individuos con enfermedad moderada, lo que sugiere que otra citocina, por ejemplo IL-6, u otro estímulo puede ser responsable de activar NF-κB en los asintomáticos.⁽⁴⁸⁾

En los pacientes que evolucionan a la gravedad, la baja expresión de genes de respuesta al IFN-α en las células B en enfermos graves no se debe a una incapacidad de las células para responder, sino una atenuación del IFN-α. Esto puede deberse a la respuesta antiviral inicial deprimida o a que no se logra mantener una producción adecuada de IFN-α por parte de las células mieloides y las pDC después de la aparición de los síntomas.⁽⁴⁸⁾

Cinética de la respuesta de anticuerpos en la COVID-19

Casi todas las personas infectadas seroconvierten dentro de las dos semanas posteriores a la aparición de los síntomas, produciendo IgM e IgG que reconocen predominantemente las proteínas S y N.⁽⁷⁰⁾

Los Ac IgA, IgM e IgG anti-SARS-CoV-2 se pueden detectar en las primeras etapas de la infección,⁽⁷¹⁾ aunque no son detectables entre los días cero y tres de la infección. La IgM anti-S es detectable a partir del día cuatro y los títulos aumentan hasta el punto máximo cerca el día 20 y luego disminuye; estando marcadamente reducida cuatro semanas después del inicio de la enfermedad. La IgG anti-S es identificable a partir del día siete, alcanza su punto máximo cerca del día 25 y mantiene títulos después de cuatro semanas de infección.^(9,70,71,72) La respuesta de IgA se observa entre los 16 y 20 días después del inicio de los síntomas.⁽⁷¹⁾

Los niveles séricos de nAc alcanzan su punto máximo dentro de las primeras semanas después de la infección o vacunación y posteriormente disminuyen, lo que lleva a una protección reducida y a un mayor riesgo de reinfección por la cepa original o variantes.⁽⁷⁰⁾

Los Ac IgG suelen aparecer más tarde debido al tiempo necesario para el cambio de clase de la cadena pesada y la maduración de afinidad; pero estos tendrán mayor avidéz y potencia para neutralizar patógenos, activar el complemento y matar células infectadas a través de ADCC. Los anticuerpos IgG contra el SARS-CoV-2 son principalmente de las subclases IgG1 e IgG3.⁽¹¹⁾

También, inmediatamente después de los IgM, pueden producirse Ac IgA con niveles séricos superiores a los de IgM y son la principal clase en las superficies mucosas y en las secreciones. Se ha informado que la IgA específica del SARS-CoV-2 puede detectarse antes de la aparición de la IgM y domina las respuestas neutralizantes tempranas.⁽¹¹⁾

La IgA secretada en el tracto respiratorio desempeña un papel clave en la inmunidad de las mucosas al facilitar la agregación y prevenir la infección inicial de las células hospederas. Esta protección se basa en la distribución tisular estratégica y en la actividad neutralizante más potente de la IgA dimérica secretada que la sérica monomérica y los Ac de otros isotipos.⁽¹¹⁾

Se ha reportado presencia de IgA neutralizante en los fluidos nasales de trabajadores sanitarios seronegativos, lo que sugiere una respuesta estrictamente local en el tejido linfoide asociado a la nasofaringe. Niveles significativos de IgA neutralizante anti-SARS-CoV-2 permanecen en los fluidos nasales durante meses posteriores a la aparición de los síntomas.⁽⁷⁰⁾

Los casos graves tienden a tener una respuesta más vigorosa.^(68,72) Un título alto de anticuerpos parece asociarse con la gravedad de la enfermedad y un peor desenlace, lo que sugiere que posiblemente haya amplificación de la enfermedad dependiente de anticuerpos (ADE).^(69,70) Siendo así, se ha observado coincidencia entre el desarrollo de síndrome de distrés respiratorio agudo y la seroconversión de IgG antiviral en el 80 % de los pacientes. Los pacientes que desarrollaron nAc contra la proteína S en una etapa más temprana de la infección tuvieron una tasa más alta de enfermedad.⁽³⁰⁾ El momento de aparición de los Ac en los pacientes varía mucho, y esta variación puede estar asociada con la edad y la comorbilidad.⁽⁷²⁾ Los pacientes con COVID-19 grave experimentan una maduración subóptima de la afinidad.⁽¹¹⁾

Los Ac no neutralizantes pueden contribuir a la protección mediando ADCC y fagocitosis dependiente de Ac. Sin embargo, pueden contribuir a la exacerbación de la enfermedad mediante ADE. Puede ocurrir ADE cuando Ac no neutralizantes o subneutralizantes se unen y facilitan la entrada del virus en las células que expresan el receptor Fc, o cuando causan inflamación excesiva y daño tisular. Desde el punto de vista cinético, la actividad sérica de ADCC sigue los títulos generales de Ac, alcanza un máximo entre dos y cuatro semanas y después de la infección y disminuye gradualmente.^(19,29,70)

La unión de IgG a FcγRIIA conduce a la inducción de IL-6, TNF-α, IL-1 e IFN-γ. Se ha propuesto que los macrófagos alveolares podrían contribuir al ADE por su alta cantidad de receptores para fracción cristalizable gamma (FcγRIIA/CD32A).^(19,29)

La infección por SARS-CoV-2 provoca un marcado aumento de los autoanticuerpos (AuAc) circulantes dirigidos a una amplia gama de autoantígenos, incluidas proteínas del complemento, citocinas, quimiocinas y proteínas

de superficie. No es raro, en parte debido a la inflamación, la liberación de autoantígenos relacionados con la muerte celular y el mimetismo molecular, pero no se produce una enfermedad autoinmune necesariamente. En algunas personas con COVID-19 se han identificado AuAc que incluso neutralizan IFN tipo I, y están fuertemente implicados en la progresión al COVID-19 grave. Algunos estudios revelan un espectro de afecciones autoinmunes impulsadas por Ac después de la infección por SARS-CoV-2, incluido el lupus eritematoso sistémico, el síndrome de Guillain-Barré y el síndrome de aglutininas frías, lo que apunta a un escenario probable en el que la autoinmunidad *de novo* contribuye significativamente a COVID-19 grave.⁽⁷⁰⁾

Integración de los fenómenos patológicos en la COVID-19

La literatura parece convenir en la separación del curso de la enfermedad en tres fases: I) una fase asintomática con o sin virus detectable; II) una fase sintomática no grave con afectación de las vías respiratorias superiores; y III) una enfermedad grave y potencialmente letal con hipoxia, infiltrados de “vidrio esmerilado” en los pulmones y progresión al SDRA con alta carga viral.^(29,73,74)

Se ha demostrado que el SARS-CoV-2 altera las respuestas inmunitarias normales, lo que provoca un deterioro del sistema inmunológico y respuestas inflamatorias descontroladas en pacientes graves de COVID-19. Estos pacientes presentan linfopenia con activación y disfunción linfocitaria, neutrofilia, eosinopenia, monocitopenia, hipercitocinemia, aumento de IgG y anticuerpos totales.^(2,75)

Tras la detección mediante PRR, células como los macrófagos, dendríticas y NK liberan IFN y citocinas proinflamatorias que incluyen IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-12 e IFN- γ . El TNF- α y el IFN- γ juntos estimulan la PANoptosis, una vía de muerte celular programada,⁽⁷⁶⁾ que a su vez estimula una mayor liberación de citocinas proinflamatorias. En casos severos de COVID-19, los circuitos de retroalimentación positiva de las citocinas pueden provocar una liberación desregulada que induce hiperinflamación, insuficiencia multiorgánica y la muerte.^(6,77,78)

La “tormenta de citocinas”, también llamada síndrome de liberación de citocinas (SLC) e hipercitocinemia, se conoce como una respuesta inflamatoria sistemática mediada por células inmunitarias, principalmente monocitos y macrófagos, que se activan excesivamente y liberan una gran cantidad de citocinas proinflamatorias en un ciclo estimulante positivo.⁽²⁹⁾ En el contexto de la infección por SARS-CoV-2, se distinguen bajos niveles de IFN tipos I y III yuxtapuestos a altas concentraciones plasmáticas de IL-6, IL-17, IL-7, IL-1 β , IL-9, IL-2, IL-2R, IL-10, TNF- α , GM-CSF, G-CSF, IFN- γ , MCP1, CCL3, CCL4, CXCL10 y CXCL8. La IL-6 se reconoce como el principal impulsor del RSC.^(13,15,29,33,59,67,74,77)

El RSC está estrechamente asociado con el síndrome de activación de macrófagos (SAM); definido clínicamente por insuficiencia hepática, pancitopenia, hiperferritinemia, coagulopatía y trastorno neurológico. Es el resultado de la proliferación excesiva de macrófagos diferenciados que causan hipercitocinemia y hemofagocitosis.^(24,27,29,33,77)

La gravedad de la COVID-19 se relaciona proporcionalmente con el agotamiento de las células T y la reducción de su diversidad funcional.⁽⁶⁶⁾

Las células endoteliales (CE) del pulmón expresan altos niveles de genes implicados en el procesamiento, carga y la presentación de antígenos por MHC-II, pero no expresan CD80/CD86. Esto sugiere un papel como células presentadoras de antígenos (CPA) semiprofesionales y una función putativa en la inmunovigilancia contra patógenos respiratorios.⁽⁷⁾

ACE2 cataliza la degradación de angiotensina II (Ang-II) en angiotensina (1-7). Ang-II es un agente vasoconstrictor y proinflamatorio.^(50,77) Para ingresar a las células, el SARS-CoV-2 se une a ACE2 y altera la actividad de esta enzima.^(7,50) El bajo nivel de ACE2 aumenta el nivel de Ang-II, que a la vez estimula el receptor 1 de angiotensina II (AT1R) y la inactivación del receptor 2 de angiotensina II (AT2R). AT1R media la secreción de aldosterona, vasopresina y hormona adenocorticotropa (ACTH), hipopotasemia, reabsorción de sodio, inflamación, proliferación celular y lesión pulmonar. Por otra parte, AT2R tiene función de protección pulmonar. Debido al desequilibrio entre estos dos, el AT1R domina la acción y provoca una lesión pulmonar.^(50,77)

A la vez, Ang-(1-7), un vasodilatador con propiedades antiinflamatorias, antitrombóticas, antiproliferativas, antifibróticas, antiarrítmicas, y antioxidante, disminuye y conduce a una profunda pérdida de sus efectos protectores.⁽⁷⁹⁾

La actividad reducida de ACE2 activa indirectamente la vía calcireína-bradicinina, lo que aumenta la permeabilidad vascular.^(7,79) Ello sumado a la tormenta de citocinas, conducen a la hiperpermeabilidad vascular y el edema pulmonar, que eventualmente llevan al SDRA.⁽⁷⁷⁾

Las CE activadas por IL-1 β y TNF- α inician la coagulación expresando selectina P, factor von Willebrand y fibrinógeno, a los que se unen las plaquetas. A su vez, las CE liberan citocinas tróficas que aumentan aún más la producción de plaquetas. Las plaquetas también liberan factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF), que activa las CE para regular positivamente la expresión del factor tisular, activador de la cascada de coagulación, que también se expresa en pericitos activados.⁽⁷⁾ También, debido al aumento de la permeabilidad vascular se produce coagulación intravascular diseminada (CID), lo que provoca daño multiorgánico y, en última instancia, la muerte.^(50,77)

Las CE promueven la inflamación al expresar moléculas de adhesión leucocitaria, facilitando así la acumulación y extravasación de leucocitos que aumentan el daño tisular. La denudación de la vasculatura pulmonar podría conducir a la activación del complemento, promoviendo la acumulación de neutrófilos y monocitos proinflamatorios que potencian la tormenta de citocinas.⁽⁷⁾

Mecánicamente, las complicaciones pulmonares son el resultado de una ruptura de la barrera vascular, lo que provoca edema tisular, endotelitis, activación de las vías de coagulación con potencial desarrollo de coagulación intravascular diseminada e infiltración desregulada de células inflamatorias.⁽⁷⁾

CONCLUSIONES

Los eventos inmunopatogénicos en COVID-19 son complejos y pueden llevar a resultados clínicos diversos. La comprensión de estos mecanismos es esencial para el desarrollo de terapias dirigidas y vacunas efectivas. La investigación continua es fundamental para mejorar nuestra respuesta ante futuras pandemias.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi Z-L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol* 2021;19:141-54. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>.
2. Yang L, Liu S, Liu J, Zhang Z, Wan X, Huang B, et al. COVID-19: immunopathogenesis and Immunotherapeutics. *Sig Transduct Target Ther* 2020;5:128. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00243-2>.
3. Diamond MS, Kanneganti T-D. Innate immunity: the first line of defense against SARS-CoV-2. *Nat Immunol* 2022;23:165-76. <https://doi.org/10.1038/s41590-021-01091-0>.
4. Feng Z, Diao B, Wang R, Wang G, Wang C, Tan Y, et al. The Novel Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Directly Decimates Human Splens and Lymph Nodes 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.03.27.20045427>.
5. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA* 2020;324:782. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839>.
6. Sapir T, Averch Z, Lerman B, Bodzin A, Fishman Y, Maitra R. COVID-19 and the Immune Response: A Multi-Phasic Approach to the Treatment of COVID-19. *IJMS* 2022;23:8606. <https://doi.org/10.3390/ijms23158606>.
7. Teuwen L-A, Geldhof V, Pasut A, Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat Rev Immunol* 2020;20:389-91. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0343-0>.
8. Ashraf UM, Abokor AA, Edwards JM, Waigi EW, Royfman RS, Hasan SA-M, et al. SARS-CoV-2, ACE2 expression, and systemic organ invasion. *Physiological Genomics* 2021;53:51-60. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00087.2020>.
9. Azkur AK, Akdis M, Azkur D, Sokolowska M, Van De Veen W, Brüggem M, et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy* 2020;75:1564-81. <https://doi.org/10.1111/all.14364>.
10. Xu G, Qi F, Li H, Yang Q, Wang H, Wang X, et al. The differential immune responses to COVID-19 in peripheral and lung revealed by single-cell RNA sequencing. *Cell Discov* 2020;6:73. <https://doi.org/10.1038/s41421-020-00225-2>.
11. Li Q, Wang Y, Sun Q, Knopf J, Herrmann M, Lin L, et al. Immune response in COVID-19: what is next? *Cell Death & Differentiation* 2022;29:1107-22.
12. Barreras Sixto D, Orraca Castillo O, Valdés Lanza L, Miló Valdés CA, Lugo Hernández A, Martínez Carmona Y. Aspectos clínicos-epidemiológicos de la COVID-19 en pacientes de Pinar del Río. *Rev Ciencias Médicas* 2022;26:e5486.
13. Van Der Sluis RM, Holm CK, Jakobsen MR. Plasmacytoid dendritic cells during COVID-19: Ally or adversary? *Cell Reports* 2022;40:111148. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.111148>.

14. Boumaza A, Gay L, Mezouar S, Bestion E, Diallo AB, Michel M, et al. Monocytes and Macrophages, Targets of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: The Clue for Coronavirus Disease 2019 Immunoparalysis. *The Journal of Infectious Diseases* 2021;224:395-406. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiab044>.
15. Luo X, Zhu Y, Mao J, Du R. T cell immunobiology and cytokine storm of COVID-19. *Scand J Immunol* 2021;93:e12989. <https://doi.org/10.1111/sji.12989>.
16. Gagliardi MC, Tieri P, Ortona E, Ruggieri A. ACE2 expression and sex disparity in COVID-19. *Cell Death Discov* 2020;6:37. <https://doi.org/10.1038/s41420-020-0276-1>.
17. Ghosh A, Girish V, Yuan ML, Coakley RD, Alexis NE, Sausville EL, et al. Combustible and electronic cigarette exposures increase ACE2 activity and SARS-CoV-2 Spike binding. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2022;205. <https://doi.org/10.1101/2021.06.04.447156>.
18. Chang T, Yang J, Deng H, Chen D, Yang X, Tang Z-H. Depletion and Dysfunction of Dendritic Cells: Understanding SARS-CoV-2 Infection. *Front Immunol* 2022;13:843342. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.843342>.
19. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses* 2020;12:372. <https://doi.org/10.3390/v12040372>.
20. Knoll R, Schultze JL, Schulte-Schrepping J. Monocytes and Macrophages in COVID-19. *Front Immunol* 2021;12:720109. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.720109>.
21. Paces J, Strizova Z, Smrz D, Cerny J. COVID-19 and the Immune System. *Physiol Res* 2020:379-88. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934492>.
22. Schreiber G. The Role of Type I Interferons in the Pathogenesis and Treatment of COVID-19. *Front Immunol* 2020;11:595739. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.595739>.
23. Wang X, Guan F, Miller H, Byazrova MG, Candotti F, Benlagha K, et al. The role of dendritic cells in COVID-19 infection. *Emerging Microbes & Infections* 2023;12:2195019. <https://doi.org/10.1080/22221751.2023.2195019>.
24. Eskandarian M, Sekrecka A, Antonczyk A, Hassani S, Sekrecki M, Nowicka H, et al. Dysregulated Interferon Response and Immune Hyperactivation in Severe COVID-19: Targeting STATs as a Novel Therapeutic Strategy. *Front Immunol* 2022;13:888897. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.888897>.
25. Samuel CE. Interferon at the crossroads of SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease. *Journal of Biological Chemistry* 2023;299:104960. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2023.104960>.
26. Vardhana SA, Wolchok JD. The many faces of the anti-COVID immune response. *Journal of Experimental Medicine* 2020;217:e20200678. <https://doi.org/10.1084/jem.20200678>.
27. Maggi E, Canonica GW, Moretta L. COVID-19: Unanswered questions on immune response and pathogenesis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2020;146:18-22. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.001>.
28. Zafarani A, Razizadeh MH, Pashangzadeh S, Amirzargar MR, Taghavi-Farahabadi M, Mahmoudi M. Natural killer cells in COVID-19: from infection, to vaccination and therapy. *Future Virology* 2023;18:177-91. <https://doi.org/10.2217/fvl-2022-0040>.
29. Meidaninikjeh S, Sabouni N, Marzouni HZ, Bengar S, Khalili A, Jafari R. Monocytes and macrophages in COVID-19: Friends and foes. *Life Sciences* 2021;269:119010. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.119010>.
30. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol* 2020;20:363-74. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8>.
31. Singh DK, Aladyeva E, Das S, Singh B, Esaulova E, Swain A, et al. Myeloid cell interferon responses correlate with clearance of SARS-CoV-2. *Nat Commun* 2022;13:679. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-28315-7>.

32. Di Vito C, Calcaterra F, Coianiz N, Terzoli S, Voza A, Mikulak J, et al. Natural Killer Cells in SARS-CoV-2 Infection: Pathophysiology and Therapeutic Implications. *Front Immunol* 2022;13:888248. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.888248>.
33. Darif D, Hammi I, Kihel A, El Idrissi Saik I, Guessous F, Akarid K. The pro-inflammatory cytokines in COVID-19 pathogenesis: What goes wrong? *Microbial Pathogenesis* 2021;153:104799. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2021.104799>.
34. Abel AM, Yang C, Thakar MS, Malarkannan S. Natural Killer Cells: Development, Maturation, and Clinical Utilization. *Front Immunol* 2018;9:1869. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01869>.
35. Kumar A, Cao W, Endrias K, Kuchipudi SV, Mittal SK, Sambhara S. Innate lymphoid cells (ILC) in SARS-CoV-2 infection. *Molecular Aspects of Medicine* 2021;80:101008. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2021.101008>.
36. Wilk AJ, Rustagi A, Zhao NQ, Roque J, Martínez-Colón GJ, McKechnie JL, et al. A single-cell atlas of the peripheral immune response in patients with severe COVID-19. *Nat Med* 2020;26:1070-6. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0944-y>.
37. Silverstein NJ, Wang Y, Manickas-Hill Z, Carbone C, Dauphin A, Boribong BP, et al. Innate lymphoid cells and COVID-19 severity in SARS-CoV-2 infection. *eLife* 2022;11:e74681. <https://doi.org/10.7554/eLife.74681>.
38. Li J, Zhang K, Zhang Y, Gu Z, Huang C. Neutrophils in COVID-19: recent insights and advances. *Virol J* 2023;20:169. <https://doi.org/10.1186/s12985-023-02116-w>.
39. McKenna E, Wubben R, Isaza-Correa JM, Melo AM, Mhaonaigh AU, Conlon N, et al. Neutrophils in COVID-19: Not Innocent Bystanders. *Front Immunol* 2022;13:864387. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.864387>.
40. Licari A, Votto M, Brambilla I, Castagnoli R, Piccotti E, Olcese R, et al. Allergy and asthma in children and adolescents during the COVID outbreak: What we know and how we could prevent allergy and asthma flares. *Allergy* 2020;75:2402-5. <https://doi.org/10.1111/all.14369>.
41. Kanannejad Z, Alyasin S, Esmaeilzadeh H, Nabavizadeh H, Amin R. Asthma and COVID-19 pandemic: focus on the eosinophil count and ACE2 expression. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2022;54:284. <https://doi.org/10.23822/EurAnnACI.1764-1489.233>.
42. Lindsley AW, Schwartz JT, Rothenberg ME. Eosinophil responses during COVID-19 infections and coronavirus vaccination. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2020;146:1-7. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.021>.
43. Rosenberg HF, Foster PS. Eosinophils and COVID-19: diagnosis, prognosis, and vaccination strategies. *Semin Immunopathol* 2021;43:383-92. <https://doi.org/10.1007/s00281-021-00850-3>.
44. Kalfaoglu B, Almeida-Santos J, Tye CA, Satou Y, Ono M. T-cell dysregulation in COVID-19. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2021;538:204-10. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.10.079>.
45. Sosa JP, Ferreira Caceres MM, Ross Comptis J, Quiros J, Príncipe-Meneses FS, Riva-Moscoso A, et al. Effects of Interferon Beta in COVID-19 adult patients: Systematic Review. *Infect Chemother* 2021;53:247. <https://doi.org/10.3947/ic.2021.0028>.
46. Huang L, Shi Y, Gong B, Jiang L, Zhang Z, Liu X, et al. Dynamic blood single-cell immune responses in patients with COVID-19. *Sig Transduct Target Ther* 2021;6:110. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00526-2>.
47. Trouillet-Assant S, Viel S, Gaymard A, Pons S, Richard J-C, Perret M, et al. Type I IFN immunoprofiling in COVID-19 patients. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2020;146:206-208.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.029>.
48. Stephenson E, Reynolds G, Botting RA, Calero-Nieto FJ, Morgan MD, Tuong ZK, et al. Single-cell multi-omics analysis of the immune response in COVID-19. *Nat Med* 2021;27:904-16. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01329-2>.

49. Stokel-Walker C. What do we know about the adaptive immune response to covid-19? *BMJ* 2023;p19.
50. Medina-Enríquez MM, Lopez-León S, Carlos-Escalante JA, Aponte-Torres Z, Cuapio A, Wegman-Ostrosky T. ACE2: the molecular doorway to SARS-CoV-2. *Cell Biosci* 2020;10:148. <https://doi.org/10.1186/s13578-020-00519-8>.
51. Koblischke M, Traugott MT, Medits I, Spitzer FS, Zoufaly A, Weseslindtner L, et al. Dynamics of CD4 T Cell and Antibody Responses in COVID-19 Patients With Different Disease Severity. *Front Med* 2020;7:592629. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.592629>.
52. Westmeier J, Paniskaki K, Karaköse Z, Werner T, Sutter K, Dolff S, et al. Impaired Cytotoxic CD8+ T Cell Response in Elderly COVID-19 Patients. *mBio* 2020;11:e02243-20. <https://doi.org/10.1128/mBio.02243-20>.
53. Bean J, Kuri-Cervantes L, Pennella M, Betts MR, Meyer NJ, Hassan WM. Multivariate indicators of disease severity in COVID-19. *Scientific Reports* 2023:5145.
54. Moss P. The T cell immune response against SARS-CoV-2. *Nat Immunol* 2022;23:186-93. <https://doi.org/10.1038/s41590-021-01122-w>.
55. Odak I, Barros-Martins J, Bošnjak B, Stahl K, David S, Wiesner O, et al. Reappearance of effector T cells is associated with recovery from COVID-19. *EBioMedicine* 2020;57:102885. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102885>.
56. Tian Y, Carpp LN, Miller HER, Zager M, Newell EW, Gottardo R. Single-cell immunology of SARS-CoV-2 infection. *Nat Biotechnol* 2022;40:30-41. <https://doi.org/10.1038/s41587-021-01131-y>.
57. Zhang J-Y, Wang X-M, Xing X, Xu Z, Zhang C, Song J-W, et al. Single-cell landscape of immunological responses in patients with COVID-19. *Nat Immunol* 2020;21:1107-18. <https://doi.org/10.1038/s41590-020-0762-x>.
58. Zhao X-N, You Y, Cui X-M, Gao H-X, Wang G-L, Zhang S-B, et al. Single-cell immune profiling reveals distinct immune response in asymptomatic COVID-19 patients. *Sig Transduct Target Ther* 2021;6:342. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00753-7>.
59. Shrotri M, Van Schalkwyk MCI, Post N, Eddy D, Huntley C, Leeman D, et al. T cell response to SARS-CoV-2 infection in humans: A systematic review. *PLoS ONE* 2021;16:e0245532. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245532>.
60. Gupta A, Chander Chiang K. Prostaglandin D2 as a mediator of lymphopenia and a therapeutic target in COVID-19 disease. *Medical Hypotheses* 2020;143:110122. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110122>.
61. Mahmoudi S, Rezaei M, Mansouri N, Marjani M, Mansouri D. Immunologic Features in Coronavirus Disease 2019: Functional Exhaustion of T Cells and Cytokine Storm. *J Clin Immunol* 2020;40:974-6. <https://doi.org/10.1007/s10875-020-00824-4>.
62. Ganji A, Farahani I, Khansarinejad B, Ghazavi A, Mosayebi G. Increased expression of CD8 marker on T-cells in COVID-19 patients. *Blood Cells, Molecules, and Diseases* 2020;83:102437. <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2020.102437>.
63. Mohammed RN, Tamjidifar R, Rahman HS, Adili A, Ghoreishizadeh S, Saeedi H, et al. A comprehensive review about immune responses and exhaustion during coronavirus disease (COVID-19). *Cell Commun Signal* 2022;20:79. <https://doi.org/10.1186/s12964-022-00856-w>.
64. Ahmadpoor P, Rostaing L. Why the immune system fails to mount an adaptive immune response to a COVID-19 infection. *Transpl Int* 2020;33:824-5. <https://doi.org/10.1111/tri.13611>.
65. Hosseini A, Esmaili Gouvarchin Ghaleh H, Aghamollaei H, Fasihi Ramandi M, Alishiri G, Shahriary A, et al. Evaluation of Th1 and Th2 mediated cellular and humoral immunity in patients with COVID-19 following the use of melatonin as an adjunctive treatment. *European Journal of Pharmacology* 2021;904:174193. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174193>.

66. Gupta G, Shareef I, Tomar S, Kumar MSN, Pandey S, Sarda R, et al. Th1/Th2/Th17 Cytokine Profile among Different Stages of COVID-19 Infection. *Natl Acad Sci Lett* 2022;45:363-9. <https://doi.org/10.1007/s40009-022-01123-9>.
67. Martonik D, Parfieniuk-Kowerda A, Rogalska M, Flisiak R. The Role of Th17 Response in COVID-19. *Cells* 2021;10:1550. <https://doi.org/10.3390/cells10061550>.
68. Hackenbruch C, Maringer Y, Tegeler CM, Walz JS, Nelde A, Heitmann JS. Elevated SARS-CoV-2-Specific Antibody Levels in Patients with Post-COVID Syndrome. *Viruses* 2023;15:701. <https://doi.org/10.3390/v15030701>.
69. Yu K, He J, Wu Y, Xie B, Liu X, Wei B, et al. Dysregulated adaptive immune response contributes to severe COVID-19. *Cell Res* 2020;30:814-6. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0391-9>.
70. Qi H, Liu B, Wang X, Zhang L. The humoral response and antibodies against SARS-CoV-2 infection. *Nat Immunol* 2022;23:1008-20. <https://doi.org/10.1038/s41590-022-01248-5>.
71. Ngo HT, Tran SV, Nguyen HD, Truong PQ. Humoral immune response in COVID-19 patients and novel design of lateral flow assay strip for simultaneous rapid detection of IgA/IgM/ IgG antibodies against the SARS-CoV-2 virus. *J App Biol Biotech* 2023;11:102-13. <https://doi.org/10.7324/JABB.2023.110209>.
72. Liu X, Wang J, Xu X, Liao G, Chen Y, Hu C-H. Patterns of IgG and IgM antibody response in COVID-19 patients. *Emerging Microbes & Infections* 2020;9:1269-74. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1773324>.
73. Mason RJ. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. *Eur Respir J* 2020;55:2000607. <https://doi.org/10.1183/13993003.00607-2020>.
74. Nile SH, Nile A, Qiu J, Li L, Jia X, Kai G. COVID-19: Pathogenesis, cytokine storm and therapeutic potential of interferons. *Cytokine & Growth Factor Reviews* 2020;53:66-70. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.05.002>.
75. Gibellini L, De Biasi S, Meschiari M, Gozzi L, Paolini A, Borella R, et al. Plasma Cytokine Atlas Reveals the Importance of TH2 Polarization and Interferons in Predicting COVID-19 Severity and Survival. *Front Immunol* 2022;13:842150. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.842150>.
76. Shi C, Cao P, Wang Y, Zhang Q, Zhang D, Wang Y, et al. PANoptosis: A Cell Death Characterized by Pyroptosis, Apoptosis, and Necroptosis. *JIR* 2023;Volume 16:1523-32. <https://doi.org/10.2147/JIR.S403819>.
77. Choudhary S, Sharma K, Silakari O. The interplay between inflammatory pathways and COVID-19: A critical review on pathogenesis and therapeutic options. *Microbial Pathogenesis* 2021;150:104673. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104673>.
78. Conti P, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga CE, Ross R, Frydas I, et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by COVID-19: anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents* 2020;34:11-5. <https://doi.org/10.23812/CONTI-E>.
79. Gan R, Rosoman NP, Henshaw DJE, Noble EP, Georgius P, Sommerfeld N. COVID-19 as a viral functional ACE2 deficiency disorder with ACE2 related multi-organ disease. *Medical Hypotheses* 2020;144:110024. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110024>.

FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente investigación.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

Conceptualización: Carlos Alfredo Miló Valdés, Lidia Cecilia Pérez Acevedo.

Curación de datos: Carlos Alfredo Miló Valdés, Lidia Cecilia Pérez Acevedo.

Análisis formal: Carlos Alfredo Miló Valdés, Lidia Cecilia Pérez Acevedo.

Redacción - borrador original: Carlos Alfredo Miló Valdés, Lidia Cecilia Pérez Acevedo.

Redacción - revisión y edición: Carlos Alfredo Miló Valdés, Lidia Cecilia Pérez Acevedo.