

Aproximación a la dinámica de la respuesta inmune en la infección por la COVID-19***Approach to the dynamics of the immune response in the COVID-19 infection***MAITÉ PÉREZ CUTIÑO¹, DAYNELIS PARDO MARTÍNEZ²,
JOSÉ RAMÓN ACOSTA TORRES¹, ALAÍN ALONSO REMEDIOS³.¹Hospital Pediátrico Docente del Cerro, La Habana, Cuba. ²Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos, Cienfuegos, Cuba.³Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas (ICBP) "Victoria de Girón", La Habana, Cuba.**Cómo citar este artículo:**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 [Internet]. 2020 [citado]; 15(3):76-82. Disponible en: <http://www.revpanorama.sld.cu/index.php/rpan/article/view/>**RESUMEN****Objetivo:** caracterizar las particularidades de la dinámica de la respuesta inmune durante la infección por la COVID-19.**Desarrollo:** el sistema inmune juega un papel en la patogenia de la COVID-19 en el que el infiltrado de neutrófilos es un evento importante durante la enfermedad. La producción de citocinas proinflamatorias por activaciones anómalas de las vías de señalización y desregulación en los interferones, son mecanismos involucrados en la respuesta inmune de esta enfermedad. Estas evidencias justifican el uso de tratamientos inmunosupresores como la metilprednisolona en los pacientes con cuadros graves. La respuesta inmune adaptativa aparece después de las dos semanas de infección, aunque la IgM se detecta desde la primera semana. La respuesta de los linfocitos T es indispensable en la completa eliminación de la infección viral.**Conclusiones:** el sistema inmune juega un papel importante en la destrucción del epitelio alveolar y el desarrollo de los síntomas graves de la COVID-19, de ahí que los tratamientos inmunomoduladores pueden beneficiar a estos pacientes.**Palabras clave:** COVID-19; coronavirus; respuesta inmune; inmunopatogenia.

immunosuppressive treatments such as methylprednisolone in patients with severe symptoms. The adaptive immune response appears after two weeks of infection, although IgM is detected from the first week. The response of T lymphocytes is essential in the complete elimination of the viral infection.

Conclusions: the immune system plays an important role in the destruction of the alveolar epithelium and the development of severe symptoms of COVID-19, hence immunomodulatory treatments can benefit these patients.**Keywords:** COVID-19; coronavirus; immune response; immunopathogenesis.**INTRODUCCIÓN**

Los coronavirus causan infecciones respiratorias y entéricas, estos virus están descritos desde la década de 1960, asociados en su mayoría a infecciones del tracto respiratorio superior. Por su parte, los coronavirus zoonóticos en los humanos causan el síndrome agudo respiratorio Severo (SARS), por sus siglas en inglés) y el síndrome respiratorio del Medio Este (MERS).⁽¹⁾ Estos virus infectan a las aves y a los mamíferos en su medio natural. Sin embargo, en las últimas décadas demuestran poder para cruzar las barreras de las especies, ocasionando infecciones acompañadas de una alta letalidad.⁽²⁾ Se trata del virus de ARN, que a diferencia de otros, tiene un genoma mayor y complejo, en el que muchas de las proteínas virales se expresan en las células hospedadoras, alterando los mecanismos de la respuesta antiviral.⁽¹⁾ Desde el punto de vista taxonómico, estos virus pertenecen a la familia Coronaviridae.⁽³⁾

Antes de 2003, se describen dos coronavirus capaces de producir infecciones en los humanos, HCoV-229E y el HCoV-

ABSTRACT**Objetivo:** to characterize the peculiarities of the dynamics of the immune response during infection with COVID-19**Development:** the immune system plays a role in the pathogenesis of COVID-19, where the neutrophil infiltrate is an important event during the disease. The production of proinflammatory cytokines by abnormal activations of the signaling and dysregulation pathways in interferons are mechanisms involved in the immune response of this disease. These evidences justify the use of

OC43.⁽³⁾ Estos virus fueron descubiertos en la década de 1960, son responsables de la tercera parte de las infecciones respiratorias del tracto superior. Sobre todo, causan resfriados comunes y otras enfermedades de curso benigno y baja mortalidad. No obstante, las formas más graves que incluyen las bronquiolitis, las bronquitis y neumonías se presentan en los individuos inmunocomprometidos, los ancianos y los niños pequeños.⁽⁴⁾ A principios de 2003, un nuevo coronavirus (SARS-CoV) desconocido hasta ese momento, se aísla en Canton (China), este nuevo virus tiene la capacidad de producir un daño alveolar severo, asociado a síntomas de distrés respiratorio.⁽³⁾

Desde su descubrimiento a principios de 2003 se notifican tres grandes brotes epidémicos asociados a estas formas zoonóticas de coronavirus (SARS-CoV). El primero de estos brotes se señala en noviembre de 2002, en la provincia China de Guangdong. En menos de un año, se extiende a 26 países con más de 8 000 infectados y 774 muertes, la mayor parte en pacientes mayores de 60 años, con comorbilidades. En este brote de SARS debido a los coronavirus existe asociación con el distrés respiratorio y el fallo multiorgánico.⁽⁴⁾ Después del brote epidémico de 2002-2003, algunos científicos identifican dos nuevos coronavirus capaces de infectar a los humanos, el HCoV-NL63 (causa bronquiolitis) y el HCoV-HKU1.

En el verano de 2012 las autoridades confirman el segundo brote de coronavirus, en esta ocasión aparece el síndrome respiratorio asociado a un daño renal al que denominan síndrome respiratorio del Medio Oriente, causado por el virus denominado MERS-CoV. Este brote se origina en Arabia Saudita, donde reportan la nueva forma del virus, el cual ocasiona una infección respiratoria asociado a daño renal, con frecuencia fatal. En ese período se diagnostican 145 casos y 62 fallecidos asociados al MERS-CoV Este virus se replica en los neumocitos tipo 2, productores de la enzima convertidora de angiotensina. Estudios posteriores en animales de laboratorio demuestran la susceptibilidad de los neumocitos tipo 2, para infectarse por el MERS-CoV y el SARS-CoV.⁽³⁾

La actual epidemia de coronavirus comienza en diciembre de 2019 en Wuhan, provincia China de Hubei, cuando notifican un caso de neumonía, al inicio, de etiología desconocida. Con posterioridad la identifican como SARS causado por coronavirus. Los casos se dispersan con rapidez hasta Tailandia a través de viajeros internacionales.

⁽⁵⁾ Luego se extienden a Europa y al resto del mundo. Hacia finales de enero de 2020, se notifican en Wuhan más de 17 000 casos positivos, 350 defunciones por el nuevo coronavirus (SARS-CoV-2) y señalan más de 100 casos positivos exportados a otros países.⁽⁶⁾ A principios de marzo de 2020, la OMS notifica casi 100 000 casos positivos y 3 880 víctimas mortales en 47 países, siendo la pandemia actual asociado a los coronavirus más extensa y mortífera que los brotes anteriores.⁽⁷⁾

El período de incubación de la COVID-19 es de dos a 14 días. La presentación clínica incluye fiebre, malestar

general, tos seca, dificultad respiratoria y síntomas gastrointestinales, luego de un periodo de incubación de cinco días como promedio. Según los estudios realizados el 80% de los pacientes transcurren asintomáticos o manifiestan formas leves de la enfermedad. Solo aquellos pacientes con factores de riesgo identificados presentan las formas graves. De forma general se trata de un virus de alta tasa de contagio, aunque su letalidad es menor que sus antecesores SARS y MERS.⁽⁸⁾

Según la gravedad y necesidad del manejo, se clasifica como una enfermedad leve-moderada (80%, neumonía no grave), severa (15%, neumonía grave) y crítica (5%, SARS, sepsis y shock). Los hallazgos radiológicos revelan infiltrados reticulares periféricos bilaterales y con posterioridad se observan retículo-alveolares multilobares. El dato analítico inicial más destacado es la leucopenia. La evolución varía según la edad y presencia de comorbilidad. Los niños, adolescentes y jóvenes menores de 24 años cursan con una enfermedad leve, los adultos entre 25 y 65 años evolucionan bien si no presentan factores de riesgo, pero los mayores de 65 años con comorbilidad son los más vulnerables. Los factores de riesgo identificados son la enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus y enfermedad pulmonar, hepática o renal crónica.⁽⁹⁾

En Cuba, los primeros casos notificados corresponden a tres italianos hospedados en Trinidad, Sancti Spíritus. El 14 de marzo mantienen bajo vigilancia epidemiológica un total de 259 pacientes, de ellos 90 extranjeros. Hasta ese momento, solo cuatro casos son positivos, tres extranjeros y un ciudadano cubano. Como parte de la preparación del país se habilitan 1 442 camas en 11 hospitales y 867 en 10 centros de aislamientos.⁽¹⁰⁾ Según los datos oficiales, al cierre del día 1 de abril, Cuba declara un total 233 casos positivos.⁽¹¹⁾

Basado en el alcance y la seriedad de esta pandemia, así como la presencia del virus SARS-CoV-2 en Cuba, se decide realizar la presente revisión bibliográfica con el objetivo de caracterizar las particularidades de la dinámica de la respuesta inmune durante la infección por la COVID-19.

DESARROLLO

Se consultó la base de datos PubMed con los descriptores: COVID-19, coronavirus y immune response. Se revisaron 46 artículos, pero se incluyeron 39 artículos en la versión final, porque se descartaron aquellos artículos cuya fecha de publicación excede los seis años, excepto tres artículos con fecha anterior, los cuales hacen referencia directa a los brotes previos de MERS y SARS, información considerada como imprescindible para este artículo.

Estructura antigénica viral

SARS-CoV-2 pertenece al género Betacoronavirus dentro de la familia Coronaviridae, al igual que sus antecesores zoonóticos SARS-CoV y MERS-CoV. Se trata de un virus de cadena simple de ARN de alrededor de 30 Kb, que codifican las proteínas de espiga (S), evoltura (E), membrana (M) y

nucleocápside (N). A pesar de desconocerse la información inmunológica del virus SARS-CoV-2, el estudio genético muestra similitud con el virus SARS-CoV.⁽¹²⁾ Además, el ARN viral contiene diferentes genes accesorios que codifican a proteínas no estructurales, estos se denominan 3a, 3b, 6, 7a, 7b, 8a, 8b y 9b.⁽¹³⁾

Una de las proteínas clave involucradas en la patogenia de la enfermedad es la proteína de envoltura CoV E, una proteína transmembrana de 8,4 a 12 KD. Esta es responsable del ensamblaje de los nuevos viriones en el retículo endoplásmico rugo-complejo de Golgi. Sin embargo, su acumulación en esta estructura, unido a otras proteínas accesorias, es responsable de la aparición de poros denominados "vioporos". Estos canales formados con proteínas virales contribuyen al desequilibrio de iones a ambos lados de la membrana del retículo endoplásmico, los cuales inducen señales de estrés celular. Este efecto es responsable de disparar el proceso de apoptosis, autofagia y muerte celular.⁽²⁾

Por otro lado, demuestran la capacidad de la proteína de envoltura CoV E, de inducir el inflamósoma, debido al transporte de calcio por los vioporos creados en el retículo endoplásmico. Estudios de los pulmones de ratones detectan asociación entre la activación del inflamósoma y el daño pulmonar causante de la neumonía vírica.⁽²⁾

Por su parte, la proteína S es de vital importancia en los mecanismos de entrada del virus a la célula hospedera. Esta proteína interactúa a través del dominio RBD, desencadenando el proceso de entrada del virus. Estudios genéticos muestran que las mutaciones en este dominio no afectan la afinidad del SARS-CoV-2 por el receptor de angiotensina, razón por lo cual se considera al receptor de angiotensina 2 como el blanco que permite la entrada del virus a la célula, al igual que su similar SARS-CoV.⁽¹⁴⁾

Dinámica de la respuesta inmune frente al virus

Este virus infecta las células a través del receptor de la enzima convertidora de angiotensina. El dominio RBD de la proteína S es la encargada de los mecanismos de entrada de la partícula viral a la célula hospedera.⁽¹⁴⁾ Los neumocitos expresan estos receptores, por lo cual se convierten en células blancas de la infección viral, lo que justifica el tropismo del SARS-CoV-2 por las vías respiratoria bajas. Estudios anatomopatológicos de los pulmones de pacientes fallecidos por la COVID-19 muestran un infiltrado inflamatorio no específico, con destrucción del epitelio alveolar, edema y necrosis.⁽¹⁵⁾

En las etapas iniciales de cualquier infección, las estructuras virales se reconocen por los receptores de reconocimiento de patrones (RRP). En el caso específico del SARS-CoV-2, este reconocimiento ocurre mediante los receptores tipo toll 3 y 4 (TLR3 y TLR4) cuyo trabajo sinérgico parecen jugar un papel importante en la inmunopatogenia de la enfermedad.⁽¹⁵⁾ Tradicionalmente se conoce que el TLR3 se encuentra en el compartimiento endosomal de la célula y reconoce dobles cadenas de ARN; mientras que el TLR4 se encuentra en la

membrana citoplasmática y reconoce lipopolisacáridos.⁽¹⁶⁾ La mayor parte de los receptores tipo toll desencadenan una cascada de señales, la cual depende de la proteína adaptadora MyD88 que termina en la formación del inflamósoma y producción de citocinas proinflamatorias. Sin embargo, el TLR3 utiliza una vía diferente mediada por la proteína adaptadora TIRF que termina en la producción de interferones y en la respuesta antiviral.⁽¹⁷⁾

En la COVID-19 ocurre algo interesante, pues se presume que el TLR3 tiene la capacidad de detectar la cadena simple de ARN viral, mientras que el TLR4 reconoce a la proteína S, lo que desencadena una activación simultánea de las cascadas de señalización mediadas por MyD88 y TIRF, que concluye en la producción de citocinas proinflamatorias e interferones tipos I por las células infectadas.⁽¹⁵⁾ Esta activación sinérgica puede justificar la elevación de citocinas proinflamatorias (tormenta de citocinas), que dañan el tejido circulante por sobreactivación del sistema inmune. Por otro lado, el gen asociado a 3b parece estar asociado a la desregulación de la producción de interferones y la sobreproducción de citocinas proinflamatorias asociadas a las formas graves de esta infección.⁽¹³⁾

Un estudio de los factores de riesgo en los pacientes fallecidos demuestra que la neutrofilia, unido a la elevación de citocinas proinflamatorias y los marcadores plasmáticos de la inflamación aguda, muestran una fuerte asociación con el desarrollo del distrés respiratorio agudo y una baja tasa de supervivencia.⁽¹⁸⁾ Otro estudio demuestra como los niveles elevados de IL-1 β e IL-6 se asocian a las formas de distrés respiratorio agudo, mientras que altos niveles de IL-37, citocina inmunosupresora y antagonista de la IL-1 mejora la supervivencia, lo cual lleva a proponer una terapia con esta citocina como alternativa a las formas graves de la COVID-19.⁽¹⁹⁾ De forma general, los altos niveles de citocinas inflamatorias IL-1, IL-7 e IL-8 se asocian a las formas más graves de la enfermedad.⁽²⁰⁾

La activación aberrante del sistema inmune con sobre-regulación en la producción de interferones y el aumento dramático de las citocinas proinflamatorias, juegan un papel crucial en la inmunopatogenia de las infecciones por el SARS-CoV-2.⁽²¹⁾ El estudio de los factores de riesgo demuestra que el tratamiento con metilprednisolona proporciona una ventaja de supervivencia de 25 días respecto a los no tratados, los cuales alcanzan una mediana de supervivencia de 10 días.⁽¹⁸⁾ Desde el punto de vista de la dinámica de la respuesta inmunitaria sobrevivir más de dos semanas aumenta las posibilidades de desarrollar una respuesta inmune específica, la cual de forma más efectiva elimina la infección viral y deja una memoria inmunológica para defenderse de nuevas entradas del mismo agente.

Por otro lado, otros receptores como los TLR7, los receptores tipo NOD y los receptores de leptina tipo C, y receptores RIG parecen relacionarse con el reconocimiento de estructuras virales en las células inmunitarias, los cuales favorecen los procesos de la quimiotaxis y fagocitosis, la producción de citocinas, quimiocinas e

interferones tipo I.⁽¹⁵⁾ Los interferones juegan un papel clave en la respuesta antiviral, pues interfieren con la síntesis de proteínas virales, además de estimular la actividad citolítica de las células NK (del inglés natural killer) y prolongar la supervivencia de los linfocitos T.⁽²²⁾

Sin embargo, algunos estudios revelan que el SARS-CoV-2, al igual que el SARS-CoV, cuenta con mecanismos que amortiguan la producción de interferones, aunque aun no está clara la vía mediante la cual suprimen su síntesis. La ausencia de interferones durante una infección viral puede ser fatal, pues no se logra eliminar de forma eficiente el virus. Datos experimentales en ratones transgénicos doble negativos al factor de transcripción STAT1 desarrollan infecciones letales con la COVID-19. La explicación de esta letalidad se encuentra en que estos animales de experimentación son incapaces de sintetizar interferones.⁽²³⁾

Dada la importancia de los interferones en la respuesta antiviral es posible pensar que administrar esta citocina puede ser beneficioso. De ahí que uno de los medicamentos utilizados en China fue el interferón $\alpha 2$ recombinante cubano, el cual emplean, con anterioridad, en los otros brotes de SARS y MERS, con resultados positivos.⁽²⁴⁾ Un estudio revela que la administración de interferón alfa junto con los esteroides mejora la saturación de oxígeno y ayuda a una recuperación más rápida del daño pulmonar en los pacientes con SARS.⁽²⁵⁾

Sin embargo, el uso de este medicamento en estadios iniciales de la enfermedad puede resultar beneficioso, mientras que en los estadios avanzados puede favorecer la tormenta de citocinas y causar un empeoramiento del cuadro clínico.⁽²³⁾ De ahí que el uso de este medicamento como opción terapéutica debe ser cauteloso por el riesgo de desencadenar una tormenta de citocinas con la sobreactivación del sistema inmune.

Las células de la inmunidad innata son otros actores importantes en la dinámica de la respuesta inmune frente a la COVID-19. La red de células dendríticas que se encuentran en el tejido linfóide asociado a las vías respiratorias (BALT) son las primeras en reconocer el virus.⁽²⁶⁾ Estas células inducen la producción de quimiocinas que estimulan el tráfico leucocitario hacia el tejido pulmonar.⁽²⁷⁾ Las células dendríticas presentan los antígenos virales, induciendo la activación de los clones de linfocitos T específicos y la producción de citocinas.⁽²⁸⁾

La IL-2 producida por los Th1 favorece el aumento del conteo global de linfocitos, ya que induce señales de supervivencia y proliferación, no solo en las células T que son su principal blanco, si no que favorecen la activación de las células NK y células B.⁽²⁹⁾ A estas proliferación de células inmunes en el tejido linfóide asociado al bronquio se le conoce como BALT inducido y juega un papel clave en la respuesta inmune frente a infecciones pulmonares, así como en la patogenia de numerosas enfermedades pulmonares, como el asma y la Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).⁽³⁰⁾

Según lo mencionado, el ambiente de citocinas resultado del reconocimiento de los antígenos virales induce una expansión del componente linfóide de la sangre. Sin embargo, es interesante señalar que los pacientes con un alto índice de neutrófilos-linfocitos se asocian a las formas graves de la enfermedad. Tienen mayores riesgos aquellos pacientes que en las etapas iniciales muestran tendencia a la disminución de los linfocitos.⁽³¹⁾ De esta manera se puede utilizar el leucograma con diferencial seriado como un predictor de las formas graves en los pacientes bajo observación en el Sistema Nacional de Salud cubano, e iniciar terapias de inmunomodulación con bajas dosis de esteroides en estos pacientes, como una estrategia para prevenir la sobreactivación del sistema inmune y el daño pulmonar asociado a la muerte.

Una explicación a la asociación de los altos niveles de neutrófilos se basa en el estudio de otros virus capaces de activar la cascada dependiente de MyD88 como el virus sincitial respiratorio y la influenza A. Es interesante señalar que estos virus activan la síntesis de quimiocinas que favorecen el reclutamiento de los neutrófilos en el sitio de la infección.⁽³²⁾ Por otro lado, diversos estudios experimentales demuestran que los neutrófilos se asocian al daño pulmonar.⁽³³⁾ Estudios del papel de los neutrófilos en las neumonías virales demuestran que la NETosis es uno de los mecanismos implicados en el remodelado tisular y la tormenta de citocinas.^(34,35)

Igualmente, estudios anatomopatológicos de pacientes positivos a la COVID-19 muestran un infiltrado inflamatorio con abundancia de macrófagos.⁽³⁶⁾ El macrófago parece jugar un papel importante en la inmunopatogenia de la neumonía viral en los coronavirus. Por ejemplo, durante la epidemia de MERS en 2012 señalan que la infiltración de los macrófagos son responsables de gran parte de la sintomatología y de la producción de citocinas proinflamatorias.⁽³⁷⁾ Finalmente, los investigadores demuestran mediante la citometría de flujo, el papel de los macrófagos derivados de los monocitos y los neutrófilos como responsables de la tormenta de citocinas y su relación con la severidad de la enfermedad.⁽³⁸⁾

El vínculo entre el componente innato y adaptativo de la inmunidad está dado por la función de las células dendríticas. Las cuales presentan los antígenos virales a los linfocitos T en las moléculas de presentación de péptido MHC. Un estudio de 27 epitopes que derivan de las proteínas N y S muestran una mayor capacidad de presentación en 5 alelos del MHC, los cuales son: HLA-A*02:01, HLA-B*40:01, HLA-DRA*01:01, HLA-DRB1*07:01 y HLA-DRB1*04:01.⁽¹²⁾ La presentación de los antígenos es crucial para dar paso a la respuesta inmune adaptativa, generación de memoria inmunológica y por tanto una función protectora a largo plazo.

Es interesante señalar que el 59,7% de la población mundial expresa alguno de estos alelos del MHC; por su parte, en la población China la expresión es más baja, alcanzando un 32% de expresión.⁽¹²⁾ De ahí que el uso de algunos de estos péptidos como candidato vacunal no sería efectivo pues

lograría una baja cobertura poblacional. Así mismo, existen numerosos péptidos que no fueron estudiados, los cuales pueden presentarse en otros alelos de MHC, esto muestra que aun se necesita otras investigaciones que permitan identificar un candidato vacunal que permita inmunizar la mayor parte de la población.

Estudios de citometría de flujo demuestran que un alto índice (Th virgen/Th de memoria) se presenta en los casos con formas graves. La baja población en linfocitos TCD4+CD45RO se asocia a una disminución en la respuesta inmune, puesto que los linfocitos de memoria tienen una mayor capacidad de expansión clonal y diferenciación a células efectoras.⁽³¹⁾ A pesar de que se trata de una nueva forma de coronavirus, contra la cual no se cuenta con una inmunidad preexistente; estos datos hacen pensar que puede existir reactividad cruzada con formas anteriores de coronavirus. Mediante esta hipótesis se afirmaría que los pacientes con células de memoria a los brotes anteriores de coronavirus están en ventaja inmunológica durante la infección por la COVID-19.

El sustento de este planteamiento se basa en que la COVID-19 tiene un 50% y 79% de similitud con sus predecesores MERS y SARS, respectivamente. Por lo no es extraño encontrar antígenos comunes entre los tres virus. Estudios filogenéticos del coronavirus muestran la existencia de proteínas conservadas; tal es el caso de las proteínas no-estructurales NS7b y NS8.⁽³⁹⁾ Estas proteínas conservadas pudieran ser fuente de antígenos peptídicos expresados en MHC para la activación de poblaciones de linfocitos de memorias preexistentes, los cuales desencadenan una rápida respuesta adaptativa, con destrucción de los reservorios virales y la inducción de la producción de anticuerpos con la capacidad de activar la citotoxicidad dependiente del anticuerpo.

En cuanto a la respuesta de anticuerpos, se demuestra que los pacientes presentan IgM al 9no día de iniciada la infección y el cambio a IgG ocurre alrededor de dos semanas después. Estos anticuerpos detectados en los pacientes muestran reactividad cruzada con el SARS, pero no con otros tipos de coronavirus.⁽⁸⁾ Por otro lado, los anticuerpos generados frente a los antígenos de la proteína S, muestran efectos protectores en modelos animales. Sin embargo, el estudio de los convalecientes demuestra que el efecto protector de estos anticuerpos es de corto plazo.⁽¹²⁾ Este hecho justifica el uso de plasma convaleciente como tratamiento para los pacientes con síntomas graves de la COVID-19.

Por otro lado, estudios de los epitopes de la proteína S para los linfocitos B demuestran que la mayor inmunogenicidad se encuentra en tres regiones discontinuas denominadas S1, S2 y S3. La región S2 está relacionada con los mecanismos de fusión del virión con la membrana celular, por lo cual los anticuerpos generados contra el epitope S2 tendrán un efecto neutralizador contra el virus. Así mismo, esta región es muy conservada entre los virus SARS-CoV y MERS-CoV, de ahí que estos anticuerpos tendrían efecto de protección

cruzada. Sin embargo, los estudios experimentales demuestran que el epitope S2 es menos accesible en el virus libre y solo se expone durante el proceso de entrada a la célula hospedera a través de un cambio conformacional del virus.⁽¹²⁾ Este fenómeno puede explicar una baja efectividad neutralizante de los anticuerpos generados contra este epitope, por lo cual no es un buen candidato para una vacuna futura.

Finalmente, estudios en pacientes convalecientes de SARS muestran que la respuesta de células T tiene un efecto más duradero que la respuesta de anticuerpo. De ahí que las vacunas dirigidas a generar una respuesta celular constituyen una de las prioridades para la prevención de esta enfermedad. Por su parte los antígenos que mayor respuesta inmune celular desencadenan provienen de las proteínas S y N.⁽¹²⁾

CONCLUSIONES

La COVID-19, es una enfermedad zoonótica cuyo brote se origina en China y de ahí se extiende al mundo con una alta velocidad de propagación. El virus SARS-CoV-2 produce una neumonía viral con deterioro de la función respiratoria que puede llevar a la muerte del paciente. En el reconocimiento de este virus participan diferentes receptores innatos como los TLR-3, los cuales desencadenan una sobreproducción de citocinas proinflamatorias con reclutamiento de monocitos y neutrófilos en el tejido pulmonar. Esta sobreactivación del sistema inmune se traduce en un empeoramiento clínico y destrucción alveolar, de ahí que el índice neutrófilo/linfocito pudiera ser empleado como un factor pronóstico en los pacientes afectados. Por otro lado, aquellos pacientes con síntomas severos pudieran beneficiarse de tratamientos inmunosupresores que disminuyan la sobreactivación del sistema inmune. La respuesta innata le da paso a la respuesta adaptativa con la producción de linfocitos T específicos y anticuerpos, los cuales permiten eliminar la infección.

RECOMENDACIONES Y LIMITACIONES

Es oportuno aclarar que aun se requieren más investigaciones para una mejor comprensión de la dinámica de la respuesta inmune en esta infección. La falta de modelos animales e investigaciones preclínicas dejan muchas preguntas sin resolver. Esto se debe a que se trata de un virus nuevo, del cual aun los conocimientos son limitados. Por lo que se recomienda continuar con las investigaciones para lograr una mejor comprensión de la inmunopatogenia y así identificar marcadores pronósticos y nuevos tratamientos para la COVID-19.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. De Wilde AH, Snijder EJ, Kikkert M, van Hemert MJ. Host Factors in Coronavirus Replication. En: Tripp R., Tompkins S (eds). *Roles of Host Gene and Non-coding RNA Expression in Virus Infection. Current Topics in Microbiology and Immunology.*: Springer, Cham [Internet] 2017 [Citado 6 de mar. de 2020]; 419: Disponible en: https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F82_2017_25#citeas
2. Schoeman D, Fielding BC. Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virology Journal* [Internet]. 2019 [Citado 6 de mar. de 2020] 16:69: [aprox 22 p.]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6537279/pdf/12985_2019_Article_1182.pdf
3. Graham RL, Donaldson EF, Baric RS. A decade after SARS: strategies for controlling emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2013 [Citado 15 de mar. de 2020]; 11: [aprox 12 p.]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrmicro3143.pdf>
4. Čivljak R, Markotić A, Kuzman I. The third coronavirus epidemic in the third millennium: what's next? *Croat Med J* [Internet]. 2020 [Citado 14 de mar de 2020]; 61: [aprox 4 p.]: Disponible en: <http://www.cmj.hr/2020/61/1/32118371.htm>
5. Okada P, Buathong R, Phuygun S, Thanadachakul T, Pammen S, Wongboot W, et al. Early transmission patterns of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in travelers from Wuhan to Thailand, January 2020. *Euro Surveill* [Internet]. 2020 [Citado 7 de mar de 2020]; 25(8): [aprox 5 p.]. Disponible en: <https://www.eurosurveillance.org/docserver/fulltext/eurosurveillance/25/8/eurosurv-25-8-2.pdf?expires=1583604197&id=id&acname=guest&checksum=FBFA59680C01EFD40ECF7189AF82B567>
6. Zhan S, Yang YY, Fu C. Public's early response to the novel coronavirus-infected pneumonia. *Emerging Microbes & Infections* [Internet]. 2020 [Citado 7 de mar de 2020]; 9 [aprox 1 p.]. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/22221751.2020.1732232?needAccess=true>
7. Ghebreyesus TA. Alocución de apertura del Director General de la OMS en la rueda de prensa sobre la COVID-19 celebrada el 6 de marzo de 2020. [Internet]. 6 de marzo de 2020. [Citado 7 de mar de 2020]; [aprox 5 p.]. Disponible en: <https://www.who.int/es/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---6-march-2020>
8. Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol* [Internet]. 2020 [Citado 21 de mar de 2020]; [aprox 1 p.]. Disponible en: http://apjai-journal.org/wp-content/uploads/2020/02/Covid_AP-200220-0772.pdf
9. Villegas-Chiroque M. Pandemia de COVID-19: pelea o huye. *Rev Exp Mex* [Internet]. 2020 [Citado 14 de mar de 2020]; 6(1): [aprox 2 p.]. Disponible en: <http://rem.hrlamb.gob.pe/index.php/REM/article/view/424>
10. Martínez L. COVID-19: No existen nuevos casos confirmados en Cuba y los cuatro enfermos mantienen una evolución favorable. *Cubadebate*. [Internet]. 14 marzo 2020 [Citado 15 de mar de 2020]; [aprox 4 p.]. Disponible en: <http://www.cubadebate.cu/noticias/2020/03/14/covid-19-no-existen-nuevos-casos-confirmados-en-cuba-y-los-cuatro-enfermos-mantienen-una-evolucion-favorable/#.Xm58SXKI2w>
11. Redacción de Cubadebate. Cuba reporta 21 nuevos casos positivos a la COVID-19 y otra alta médica. *Cubadebate* [Internet]. 14 de mar 2020 [citado 2 de abr de 2020]; [aprox 5 p.]. Disponible en: <http://www.cubadebate.cu/noticias/2020/04/02/cuba-reporta-21-nuevos-casos-positivos-a-la-covid-19-y-una-alta-medica/#.XoaOc3KZI2w>
12. Ahmed SF, Quadeer, A.A, McKay MR. Preliminary Identification of Potential Vaccine Targets for the COVID-19 Coronavirus (SARS-CoV-2) Based on SARS-CoV Immunological Studies. *Viruses* [Internet]. 2020 [Citado 15 de mar de 2020]; 12(3): [aprox 15 p.]. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1999-4915/12/3/254/htm>
13. Kindler E, Thiel V, Weber F. Chapter Seven - Interaction of SARS and MERS Coronaviruses with the Antiviral Interferon Response. *Adv Virus Res* [Internet]. 2016 [Citado 22 de marzo de 2020]; 96: p. 219-243 [aprox 24 p.]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0065352716300458?via%3Dihub>
14. Tiana X, Lia C, Huang A, Xia S, Lua S, Shi Z, et al. Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific human monoclonal antibody. *Emerging Microbes & Infections* [Internet]. 2020; [Citado 15 de mar de 2020]; 9: p. 381-385 [aprox 4 p.]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7048180/pdf/TEM1_9_1729069.pdf
15. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zouh P, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol* [Internet]. 2020 [Citado 20 de mar de 2020]; 92: p. 424-32: [aprox 8 p.]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/jmv.25685>
16. Lacagnina M, Watkins L, Grace P. Toll-like receptors and their role in persistent pain. *Pharmacol Ther* [Internet]. 2018 [Citado 20 de mar de 2020]; 184: p. 145-184 [aprox 39 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5858962/>
17. Arenas-Padilla M, Mata-Haro V. Regulation of TLR signaling pathways by microRNAs: implications in inflammatory diseases. *Cent Eur J Immunol* [Internet]. 2018 [Citado 20 de mar de 2020]; 43(4): p 482-489 [aprox 8 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6384427/>
18. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019. *Pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med* [Internet]. 2020 [Citado 20 de mar de 2020]; [aprox 10 p.]. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2763184>
19. Conti P, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga C, Ross R, Frydas I, et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents* [Internet]. 2020 [Citado 14 de mar de 2020]; 34(2): p.1 [aprox 1 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32171193>
20. She J, Jiang J, Ye L, Hu L, Bai C, Song Y. 2019 novel coronavirus of pneumonia in Wuhan, China: emerging attack and management strategies. *Clin Transl Med* [Internet]. 2020 [Citado 15 de mar de 2020]; 9: p. 19. [aprox 7 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7033263/>

21. Fung T, Liu D. Human Coronavirus: Host-Pathogen Interaction. *Annu Rev Microbiol* [Internet]. 2019 [Citado 22 de mar de 2020]; 73: p. 529-557 [aprox 31 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31226023>
22. Crow M, Ronnblom L. Type I interferons in host defence and inflammatory diseases. *Lupus SciMed* [Internet]. 2019 [Citado 21 de mar de 2020]; 6(1): p. e000336 [aprox 10 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31205729>
23. Sin-Yee F, Kit-San Y, Zi-Wei Y, Chi-Ping C, Dong-Yan J. A tug-of-war between severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and host antiviral defence: lessons from other pathogenic viruses. *Emerging Microbes & Infections* [Internet]. 2020 [Citado 21 de mar de 2020]; 9: p. 558-570 [aprox 13 p.]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7103735/pdf/TEMI_9_1736644.pdf
24. Juanez Sanchez W, del Sol González Y. Biocubafarma garantizará producción de los 22 medicamentos para el tratamiento del Covid-19. *Granma*. [Internet]. 13 mar 2020 [Citado 21 de mar de 2020]; Disponible en: <http://www.granma.cu/cuba-covid-19/2020-03-13/biocubafarma-y-la-covid-19-tenemos-el-interferon-que-equivaldria-a-tratar-en-cuba-a-todos-los-infectados-en-china>
25. Nelemans T, Kikkert M. Viral Innate Immune Evasion and the Pathogenesis of Emerging RNA Virus Infections. *Viruses* [Internet]. 2019 [Citado 21 de mar de 2020]; 11(10): p.E961 [aprox 23 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6832425/pdf/viruses-11-00961.pdf>
26. Reese S, Dalamani G, Kaspers B. The avian lung-associated immune system: a review. *Vet Res* [Internet]. 2006 [Citado 22 de mar de 2020]; 37(3): p. 311-324 [aprox 14 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16611550>
27. Calzas C, Chevalier C. Innovative Mucosal Vaccine Formulations Against Influenza A Virus Infections. *Front Immunol* [Internet]. 2019 [Citado 21 de mar de 2020]; 10: p. 1605 [aprox 21 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6650573/>
28. Worbs T, Hammerschmidt S, Förster R. Dendritic cell migration in health and disease. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2017 [Citado 22 de marzo de 2020]; 17(1): p. 30-48 [aprox 10 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27890914>
29. Justiz Vaillant A, Qurie A. Interleukin. *EnStatPearls.. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020*. [Citado 21 de mar de 2020]; [aprox 19 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499840/>
30. Chiavolini D, Rangel-Moreno J, Berg G, Christian K, Oliveira-Nascimento L, et al. Bronchus-associated lymphoid tissue (BALT) and survival in a vaccine mouse model of tularemia. *PLoS One* [Internet]. 2010 [Citado 21 de mar de 2020]; 5(6): p. e11156 [aprox 13 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20585390>
31. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhan S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2020 [Citado 20 de Marzo de 2020]; p.ciaa248 [aprox 24 p.]. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa248/5803306>
32. Giacalone V, Margaroli C, Mall M, Tirouvanziam R. Neutrophil Adaptations upon Recruitment to the Lung: New Concepts and Implications for Homeostasis and Disease. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 [Citado 22 de mar de 2020]; 21(3): p. pii: E851 [aprox 21 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32013006>
33. Bruns B, Hönle T, Kellermann P, Ayala A, Perl M. Divergent Effects of Neutrophils on Fas-Induced Pulmonary Inflammation, Apoptosis, and Lung Damage. *Shock* [Internet]. 2017 [Citado 22 de mar de 2020]; 47(2): p. 225-235 [aprox 11 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27405068>
34. Camp J, Jonsson C. Camp JV1, Jonsson CB2. *Front Immunol* [Internet]. 2017 [Citado 22 de mar de 2020]; 8: p. 550 [aprox 17 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28553293>
35. Rudd J, Pulavendran S, Ashar H, Ritchey J, Snider T, Malayer J. Neutrophils Induce a Novel Chemokine Receptors Repertoire During Influenza Pneumonia. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2019 [Citado 22 de marzo de 2020]; 9: p. 108 [aprox 12 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31041196>
36. Yao X.Y., Li T.Y., He Z.C., Ping Y.F., Liu H.W., Yu S.C., Mou H.M, et al. A pathological report of three COVID-19 cases by minimally invasive autopsies. *Zhonghua Bing Li XueZaZhi* [Internet]. 2020 [Citado 27 de marzo de 2020]; 49(0): p. E009 [aprox 2 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32172546>
37. Choudhry H, Bakhrebah MA, Abdulaal WH, Zamzami MA, Baothman OA, Hassan MA, et al. Middle East respiratory syndrome: pathogenesis and therapeutic developments. *Future Virol* [Internet]. 2019 [Citado 2020 de mar de 2020]; 14(4): p. 237-246: [aprox 10 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7080179/>
38. Channappanavar R, Perlman S. Evaluation of Activation and Inflammatory Activity of Myeloid Cells During Pathogenic Human Coronavirus Infection. En Vijay R, editor. *MERS Coronavirus. Methods in Molecular Biology.: Humana, New York, NY* [Internet]. 2020 [Citado 27 de mar de 2020]; p 2099: Disponible en: https://link.springer.com/protocol/10.1007%2F978-1-0716-0211-9_15
39. Fahmia M, Kubotab Y, Ito M. Nonstructural proteins NS7b and NS8 are likely to be phylogenetically associated with evolution of 2019-nCoV. *Infections, Genetic and Evolutions* [Internet]. 2020 [Citado 21 de marzo de 2020]; 81 [aprox 5 p.]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567134820301039?via%3DIihub>

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Contribución a la teoría: Todos los autores participamos en la discusión de los resultados y hemos leído, revisado y aprobado el texto final del artículo.

Dirección para la correspondencia: Maité Pérez Cutiño. Hospital Pediátrico Docente del Cerro, La Habana, Cuba.

Correo electrónico: mperezc@infomed.sld.cu

Licencia Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-Compartir Igual 4.0

