



## Participantes de la respuesta inmunológica ante la infección por SARS-CoV-2

Dr. Gerardo T López Pérez,\* Dra. María de Lourdes Patricia Ramírez Sandoval,‡  
Dra. Mayra S Torres Altamirano§

### RESUMEN

Se presenta una recopilación de lo informado en la literatura sobre la respuesta inmunológica en la infección por SARS-CoV-2. Se analizan los elementos de la respuesta inmunológica no específica, la desencadenada por Linfocitos T y la mediada por anticuerpos. Se enlistan los factores de riesgo involucrados con mayor frecuencia a mala evolución y finalmente se describe brevemente las posibilidades terapéuticas.

**Palabras clave:** Infección por SARS-CoV-2, COVID-19, respuesta inmunológica a SARS-CoV-2, factores de riesgo en la infección por SARS-CoV-2.

### ABSTRACT

*A compilation of what is reported in the literature on the immune response in SARS-CoV-2 infection is presented. The elements of the non-specific immune response, that triggered by T lymphocytes and that mediated by antibodies, are analyzed. The risk factors most frequently involved with poor evolution are listed and finally the therapeutic possibilities are briefly described.*

**Keywords:** SARS-CoV-2 infection, COVID-19, immune response to SARS-CoV-2, risk factors in SARS-CoV-2 infection.

### INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019, la Organización Mundial de la Salud dio a conocer la existencia de la enfermedad infecciosa denominada COVID-19, ocasionada por el virus SARS-CoV-2, tras suscitarse un brote en Wuhan, China; posteriormente, se declaró pandemia por COVID-19 el 11 de marzo de 2020. Hasta el día 27 de abril de 2020, de acuerdo con la Universidad Johns Hopkins, se han notificado a nivel mundial 3,029,452 millones de personas que se han contagiado y 210,374 han fallecido. Los países que encabezan esta lista de contagiados son:

USA con 983,848 casos, España con 229,422 e Italia con 194,414 casos, en México hay 14,677 casos. Con lo que respecta a las muertes: Italia con 24,114, España con 20,852, Reino Unido con 16,509 y New York con 14,604, México tiene por el momento 1,351 muertes.

El nuevo coronavirus SARS-CoV-2 denominado COVID-19 es un nuevo virus para el que no hay vacuna ni tratamiento específico, lo único que puede hacer el sistema inmune es luchar contra el virus. Para los que están entre la edad de la adolescencia y los 40 años podrán presentar manifestaciones clínicas similares a un resfriado leve y se podrán recuperar; sin

\* Alergólogo-Infectólogo-Pediatra. Jefe del Servicio de Alergia, Instituto Nacional de Pediatría. Académico Titular de la Academia Mexicana de Pediatría.

‡ Pediatra e Infectóloga, adscrita a HGZ32 del IMSS. Miembro de la Academia Mexicana de Pediatría. Miembro de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica. Miembro de la Asociación Mexicana de Infectología y Microbiología.

§ Odontopediatra. Directora Médica. Asistencia Pediátrica Integral.

embargo, pueden propagar el virus. Lo que sucede con las personas de más de 60 años es que su sistema inmunológico se deteriora, a esto se le conoce como inmunosenescencia, sobre todo si el huésped tiene más de 80 años, a efectos de comparación este proceso es justo como un paciente con cáncer: el sistema inmune empieza a deteriorarse rápidamente. Por lo tanto, si se infectan las personas de más de 70 años el virus es demasiado fuerte y no pueden luchar contra él, como el virus puede causar neumonía e inflamación por todo el cuerpo, éste puede dejar a las personas mayores en estado crítico y aumentar las posibilidades de morir. Además de los sujetos que tienen comorbilidades (edad, sexo, diabetes, hipertensión, enfermedades cardiovasculares, obesidad, patología pulmonar crónica, VIH, cáncer, embarazo, pediatría, inmunosenescencia) y otras ambientales como es la contaminación, tabaquismo y el estrés o si están medicados con fármacos esteroides, inmunosupresores o anticancerígenos) aumenta el riesgo de llevarlos a la muerte.

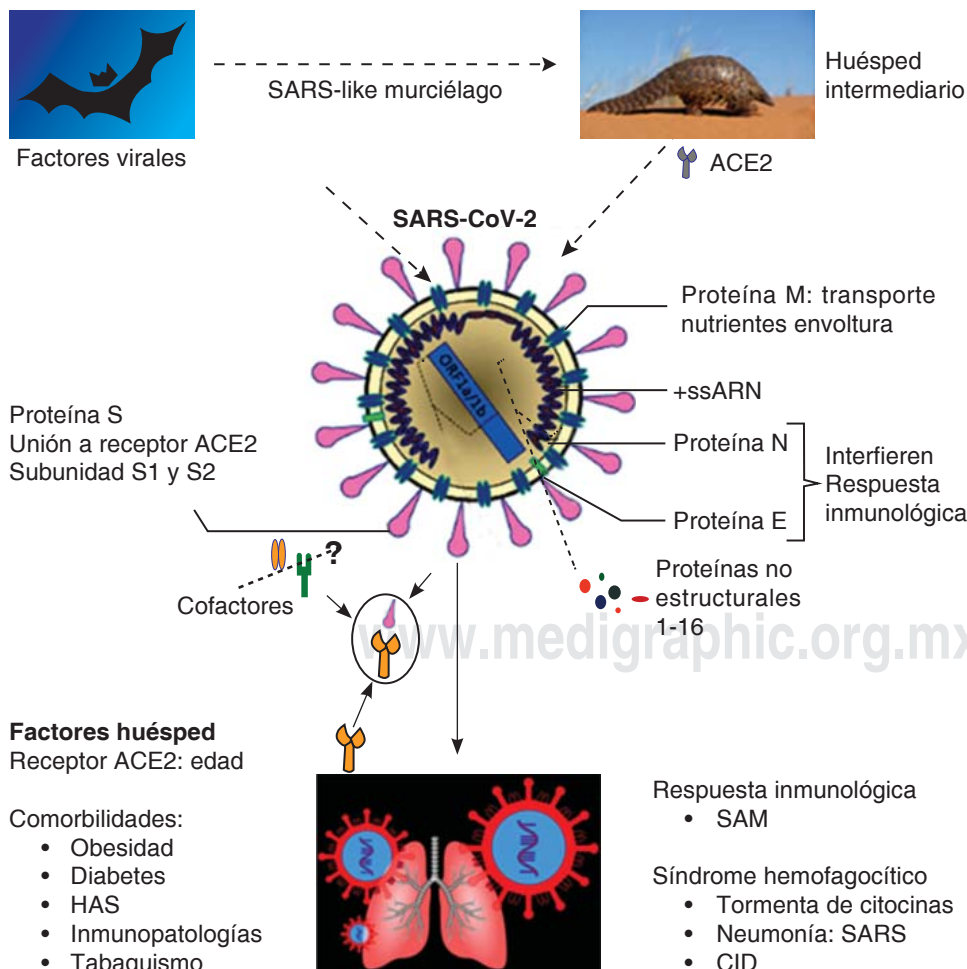
Lo conveniente sería mejorar el sistema inmune a través de una sana alimentación y suplementos estimulantes de la inmunidad.<sup>1</sup>

## RESPUESTA INMUNOLÓGICA A LA INFECCIÓN POR SARS-COV-2

### RESPUESTA INMUNOLÓGICA NO ESPECÍFICA

Al tomar como modelo a la infección causada por el SARS-CoV y que comparte 79% de similitud con SARS-CoV-2, se pueden obtener algunos datos interesantes para entender el cuadro clínico y diseñar estrategias de intervención<sup>2</sup> (Figura 1).

Este virus tiene la posibilidad de infectar al ser humano a través de la unión a la glicoproteína Spike (S) de SARS-CoV-2 y el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). La detección sistemática de los receptores  $\beta$ -CoV mostró que las células humanas que expresan ACE2 promueven la entrada de SARS-CoV-2; además, se reconoce que la unión de la proteína S y



**Figura 1:**

*Factores virales y del huésped que influyen en la patogénesis del SARS-CoV-2.*

*Modificada de: Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019(COVID-19) outbreak-an update on the Status. Mil Med Res. 2020; 7: 11. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>.*

ACE2 es de 10 a 20 veces mayor que la observada con SARS-CoV.<sup>3,4</sup> El ácido ribonucleico (ARN) genómico, incluido el ARN de doble cadena (ARNds) del SARS-CoV dentro de la célula, funcionan como patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) que son reconocidos por receptores de reconocimiento de patrones (RRPs) del ARN endosómico, y en los que destacan los receptores tipo Toll (TLR3 y TLR7) y RIG-I/MDA5. Este evento de reconocimiento conduce a la activación de la cascada de señalización protagonizada por el factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF- $\kappa$ B) y factor regulador de interferón 3 (IRF3). En los núcleos, estos factores de transcripción inducen la expresión del IFN (interferón) tipo I y otras citocinas proinflamatorias. Estas respuestas iniciales comprenden la primera línea de defensa contra la infección viral en el sitio de entrada.<sup>5</sup> Es muy probable que el SARS-CoV-2 utilice estrategias similares para modular la respuesta inmune innata del huésped, especialmente en la amortiguación de la respuesta del IFN tipo I. En la enfermedad del síndrome respiratorio agudo grave (SARS, por sus siglas en inglés) aproximadamente 25% fueron diagnosticados con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y la tasa de mortalidad excedió 50%.<sup>6</sup> La edad mayor de 65 años avanzada cotejó con un pronóstico desfavorable alcanzando mortalidad hasta de 50%.<sup>7</sup> El IFN no sólo actúa para controlar las infecciones virales, sino también para programar la respuesta inmune adaptativa.<sup>8</sup> En pacientes con enfermedad grave se observaron respuestas aberrantes del IFN, de los genes estimulados con interferón (ISG) y también de algunas citoquinas en comparación con individuos sanos.<sup>9</sup> El SARS-CoV-2 induce el IFN tipo I tardíamente, lo cual ocasiona pérdida de control viral en una fase temprana de la infección hasta 48 horas después de la infección, condicionando la aparición de edema pulmonar, hipoxia severa y la acumulación de células inflamatorias en los pulmones; se ha observado progresión a fibrosis de fase tardía del SDRA, respuestas de inflamación sistémica y falla orgánica múltiple. De acuerdo con la progresión del SDRA, los blancos principales de la infección por SARS-CoV-2 son las células ciliadas del epitelio de las vías respiratorias y los neumocitos alveolares de tipo II.<sup>10</sup> El SDRA también está asociado con la inducción de citocinas inflamatorias, incluidas IL-1, IL-6, IL-8, CXCL-10 y TNF $\alpha$ , muchas de las cuales se expresan altamente en los pulmones de pacientes con SARS.<sup>11</sup>

### RESPUESTA INMUNE DE LAS CÉLULAS T

MERS-CoV y SARS-CoV son betacoronavirus que pueden causar infecciones fatales del tracto respiratorio inferior con manifestaciones extrapulmonares.<sup>12-14</sup>

Los linfocitos T, en particular los T CD4+ y los T CD8+, juegan un papel antiviral significativo al equilibrar

el combate contra los patógenos con riesgo de desarrollar autoinmunidad o inflamación abrumadora.<sup>15</sup>

Los T CD4+ promueven la producción de anticuerpos específicos de virus mediante la activación de células B, T-dependientes. Los linfocitos T CD8+ son citotóxicos y pueden matar a las células infectadas por el virus; estos representan aproximadamente 80% del total de células inflamatorias infiltrativas en el intersticio pulmonar en pacientes infectados con SARS-CoV y desempeñan un papel vital en la eliminación del coronavirus en las células infectadas, induciendo lesiones inmunológicas graves.<sup>16</sup>

La neumonitis intersticial mediada por el sistema inmune y la eliminación retardada del SARS-CoV de los pulmones resulta del agotamiento de reclutamiento pulmonar de linfocitos T CD4+ y la producción de anticuerpos neutralizantes.<sup>17</sup> La caída de células T CD8+ no afecta ni retrasa la replicación viral en el momento de la infección con SARS-CoV.<sup>18,19</sup>

Por otro lado, las células T cooperadoras producen citocinas proinflamatorias a través de la vía de señalización de NF- $\kappa$ B; así las citocinas IL-17 reclutan monocitos y neutrófilos al sitio de infección con inflamación y activación de cascadas de citocinas y quimiocinas posteriores, como IL-1, IL-6, IL-8, IL-21, TNF- $\beta$  y MCP-1.<sup>20,21</sup>

En la infección por MERS-CoV se observa inducción a la apoptosis por vías intrínseca y extrínseca de células T.<sup>22</sup> Los resultados de la investigación actual muestran que la respuesta de las células T a la proteína S y otras proteínas estructurales (incluidas las proteínas M y N) es duradera y persistente. Esto proporciona evidencia para el diseño de la vacuna contra el SARS compuesta de proteínas virales que pueden inducir respuestas celulares dominantes, efectivas y de memoria a largo plazo contra el virus.

### RESPUESTA INMUNOLÓGICA POR ANTICUERPOS

En un estudio realizado con 173 pacientes con infección por SARS-CoV-2, se observó que la tasa de seroconversión y los niveles de anticuerpos aumentaron rápidamente durante las primeras dos semanas, la tasa de seropositividad acumulada alcanzó 50% en el día 11 y 100% en el día 39. El tiempo de seroconversión de los anticuerpos totales, IgM e IgG apareció consecuentemente ( $p < 0.05$ ) con una media de un día de seroconversión a los 11, 12 y 14 días, respectivamente.

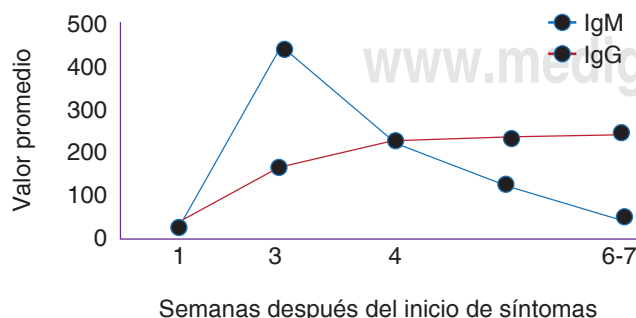
Debido a la falta de muestras de sangre recolectadas de pacientes en la etapa posterior de la enfermedad, se desconoce cuánto tiempo podrían durar los anticuerpos. Por lo que se concluyó que, incluso en las primeras etapas de la enfermedad dentro de una semana, algunos pacientes con ARN indetectable podrían ser examinados a través de la prueba de anticuerpos. La combinación de pruebas PCR y anticuerpos aumentó significa-

tivamente la sensibilidad para detectar pacientes ( $p < 0.001$ ). Estos hallazgos indican que la prueba serológica es un complemento importante para la detección del ARN durante el curso de la enfermedad.

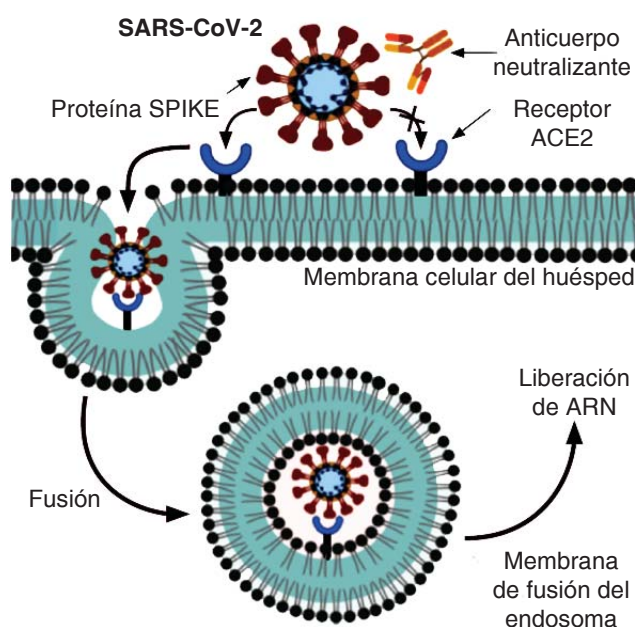
El diagnóstico oportuno y preciso de la infección por SARS-CoV-2 es la piedra angular de los esfuerzos para proporcionar un tratamiento adecuado a los pacientes, limitar la propagación del virus y, en última instancia, eliminar la presencia del virus en la humanidad. Hoy en día, la detección del ARN viral basada en la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) es casi la única forma de confirmar el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2; sin embargo, casos vinculados epidemiológicamente a la exposición al SARS-CoV-2 y hallazgos radiológicos pulmonares típicos fueron negativos para el ARN en muestras del tracto respiratorio superior. La sensibilidad de RT-PCR depende de muchos factores, como los tipos de muestra, las diferentes etapas de la infección en los pacientes, la habilidad de la recolección de muestras y la calidad y consistencia de los ensayos de PCR que se utilizan. Esto puede llevar a un retraso notable del diagnóstico precoz y generar un serio problema para brindar un tratamiento oportuno de soporte vital y sobre todo una cuarentena preventiva.<sup>22</sup>

En otro estudio dentro de esta pandemia se evaluaron niveles de IgM e IgG y se encontró que de un total de 34 pacientes hospitalizados durante la semana tres después del inicio de los síntomas, todos los pacientes dieron positivo para IgM e IgG; en la semana cuatro, todos los resultados fueron positivos para IgM e IgG, aunque la IgM disminuyó mientras que IgG continuó subiendo. En la semana cinco todos los pacientes fueron positivos para IgG, mientras que dos pacientes (16.7%) obtuvieron resultados negativos para IgM. El nivel de IgM siguió bajando y los niveles de IgG continuaron hasta el final de las siete semanas en las que dos pacientes (33.3%) obtuvieron resultados negativos para IgM.

La detección y el perfil de anticuerpos específicos contra el SARS-CoV-2 proporcionará valiosa información para la detección rápida de sospechosos, ayudar



**Figura 2:** Cronología del nivel de anticuerpos IgM e IgG para el SARS-CoV-2 desde el inicio de síntomas.



**Figura 3:** Anticuerpos neutralizantes contra SARS-CoV-2. Interacción de la proteína espiga y el receptor celular para la fusión de la membrana y la entrada en la célula objetivo. Los anticuerpos monoclonales vs proteína de espiga podrían inhibir la unión del virus a su receptor.<sup>26</sup> Modificado de: Shanmugaraj B, Siri wattananon K, Wangkanont K, Phoolcharoen W. Perspectives on monoclonal antibody therapy as potential therapeutic intervention for Coronavirus disease-19 (COVID-19). *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2020; 38: 10-18. doi: 10.12932/AP-200220-0773.

al diagnóstico y evaluar el curso de la enfermedad<sup>23</sup> (Figura 2).

Hay evidencia de que algunas células no tienen los receptores habituales ACE2 en sus superficies que usan los virus para entrar. No obstante, puede ocurrir una infección por otro tipo de coronavirus, produciendo *anticuerpos antivirales* neutralizantes poco eficaces. Estos pueden facilitar la entrada del virus a las células huésped conduciendo a una mayor *infectividad*, mecanismo conocido como ADE (*Antibody Dependent Enhancement*) o facilitación de la infección por anticuerpos. Las cepas previamente infectantes pudieron ser coronavirus humanos causales de resfriado común (229E)<sup>24</sup> o varias cepas de coronavirus de murciélago o por SARS-CoV que comparte aproximadamente 79% de homología.<sup>25</sup>

La disponibilidad de anticuerpos neutralizantes contra SARS-CoV-2 ofrecerá beneficios para el control de la pandemia actual y es de alta prioridad. Sin embargo, existe el antecedente de un paciente que murió de SARS y que mostró fuertes respuestas de anticuerpos neutralizantes (NAb) y acumulación proinflamatoria pulmonar, sugiriendo que los NAb intervinieron en ello<sup>26</sup> (Figura 3).



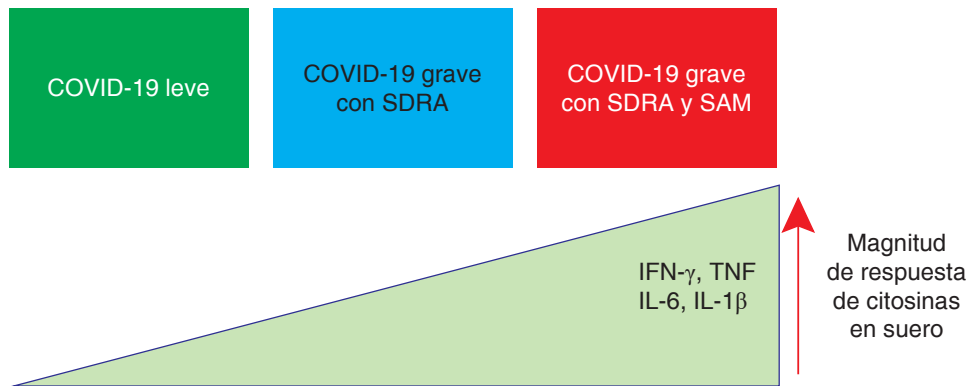
**TORMENTA DE CITOCINAS EN EL SÍNDROME DE ACTIVACIÓN DE MACRÓFAGO (SAM) SECUNDARIA A LA INFECCIÓN POR SARS-COV-2**

El síndrome de activación de macrófago (SAM) o linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria (sHLH) es un síndrome hiperinflamatorio poco reconocido que se caracteriza por una hipercitoquinemia fulminante y mortal con insuficiencia multiorgánica. Se desencadena con mayor frecuencia por infecciones virales y ocurre en 3.7-4.3% de los casos de sepsis. Se caracteriza clínicamente por fiebre constante, citopenias e hiperferritinemia; la afectación pulmonar (incluido el SDRA) ocurre en aproximadamente 50%, conduce a edema pulmonar y daños en hígado, corazón y riñones. Estos síntomas están asociados con una tormenta de citoquinas, manifestando niveles séricos elevados de IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-7,

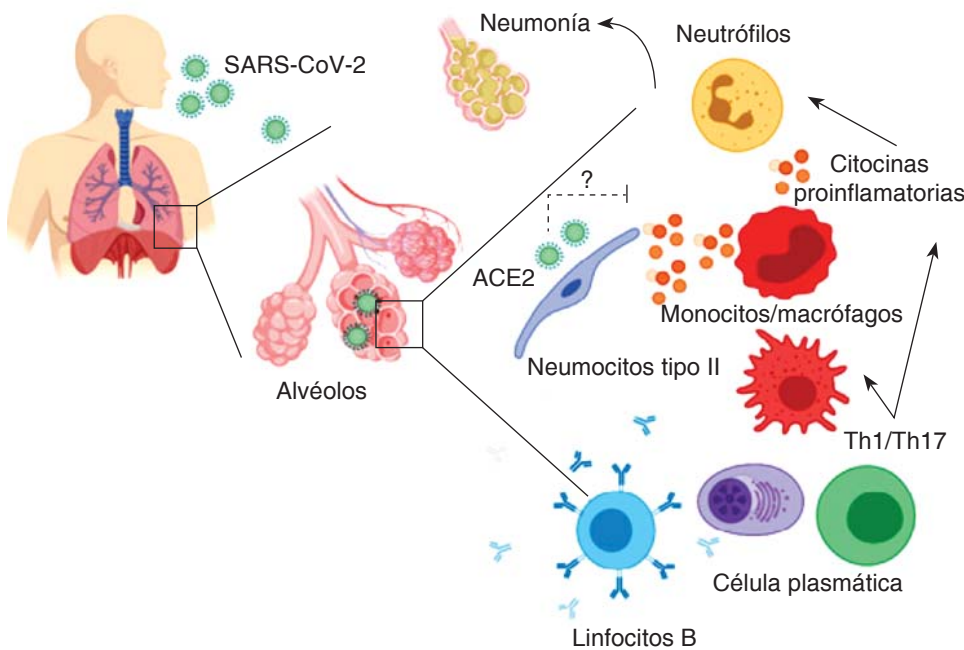
IL-8, IL-9, IL-10, IL-17, G-CSF, GM-CSF, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , IP10, MCP1, MIP1A y MIP1B. Los pacientes con mayor gravedad tienen niveles aún más altos de IL-2, IL-7, IL-10, G-CSF, IP10, MCP1, MIP1A y TNF $\alpha$ .<sup>27,28</sup>

La infección por COVID-19 con SAM se relacionó con la elevación sostenida de IL-6 e IL-1. Los parámetros clínicos y de laboratorio en el fenotipo SAM/sHLH son similares a los de la linfohistiocitosis hemofagocítica primaria (HLH), pero esta última es invariablemente autosómica recesiva, se presenta en la infancia y se debe típicamente a mutaciones que afectan la función de las células T citotóxicas NK y CD8+. Los parámetros de laboratorio que incluyen proteína C reactiva (PCR) muy elevada e hiperferritinemia son clave para el diagnóstico de SAM/HLH y están elevados en COVID-19 con neumonía. Otras características como coagulopatía y función hepática anormal pueden ser evi-

**Figura 4:**



*Superposiciones hipercitocémicas entre SDRA y MAS. Modificado de: Wu D, Yang XO. Respuestas TH17 en la tormenta de citoquinas de COVID-19: Un objetivo emergente del inhibidor de JAK2 Fedratinib. J Microbiol Immunol Infect. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.005>.<sup>30</sup>*



**Figura 5:**

*Fisiopatogenia de la interacción de SARS-CoV-2, daño pulmonar y respuesta inmunológica. La respuesta del IFN tipo I retrasada o suprimida durante la infección inicial. La replicación viral desencadena condiciones hiperinflamatorias. Afluencia de neutrófilos. Monocitos/macrófagos y respuesta Th1/Th17 inducida. Modificado de: Eakachai Prompetchara E, Ketloy E, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. Asian Pac J Allergy Immunol. doi. 10.12932/AP-200220-0772.<sup>31</sup>*



bina, observándose múltiples episodios trombóticos que van desde isquemia periférica, tromboembolismo pulmonar hasta coagulación intravascular diseminada (CID)<sup>32</sup> (Figura 6).

### FASES CLÍNICAS

Se puede considerar que la evolución cursa con las siguientes fases clínicas:

Fase de viremia, en la que el virus puede pasar las membranas mucosas (especialmente la nasal y la de laringe) e ingresa también a los pulmones a través de las vías respiratorias. Los síntomas más comunes son

fiebre y tos.<sup>33</sup> Fase aguda o de neumonía, donde el virus atacaría, además del pulmón, a otros órganos objetivo (corazón y riñón) que expresan receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2).<sup>34</sup> En esta fase se puede perder el control de la eliminación viral y caer en una catástrofe inmunológica que agrava el cuadro clínico y condiciona la muerte. El virus también puede llegar al tubo digestivo, lo cual explica algunos síntomas y el porqué el SARS-CoV-2 es detectado en las heces hasta por 30 días.

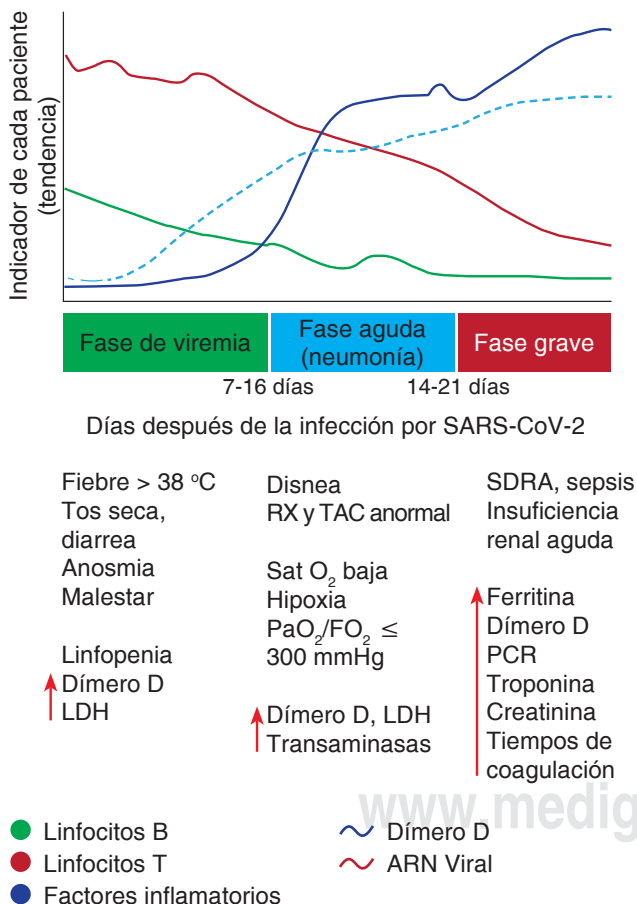
Después, ocurre una fase de recuperación, en la que la función inmune es efectiva en la fase aguda (fase de neumonía)<sup>35</sup> (Figura 7).

En un estado inmunocomprometido como la vejez o combinado con otras enfermedades como hipertensión arterial sistémica, diabetes o neumopatías crónicas, el sistema inmunológico no controla con eficacia al virus en la fase aguda (fase de neumonía) y evoluciona a un estado grave o crítico. La aparición de síntomas del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) es de aproximadamente ocho días.<sup>36</sup>

Las complicaciones entonces pueden incluir SDRA en 29%, anemia en 15%, falla cardíaca aguda en 12%, infección secundaria en 10% y muerte en 15%.

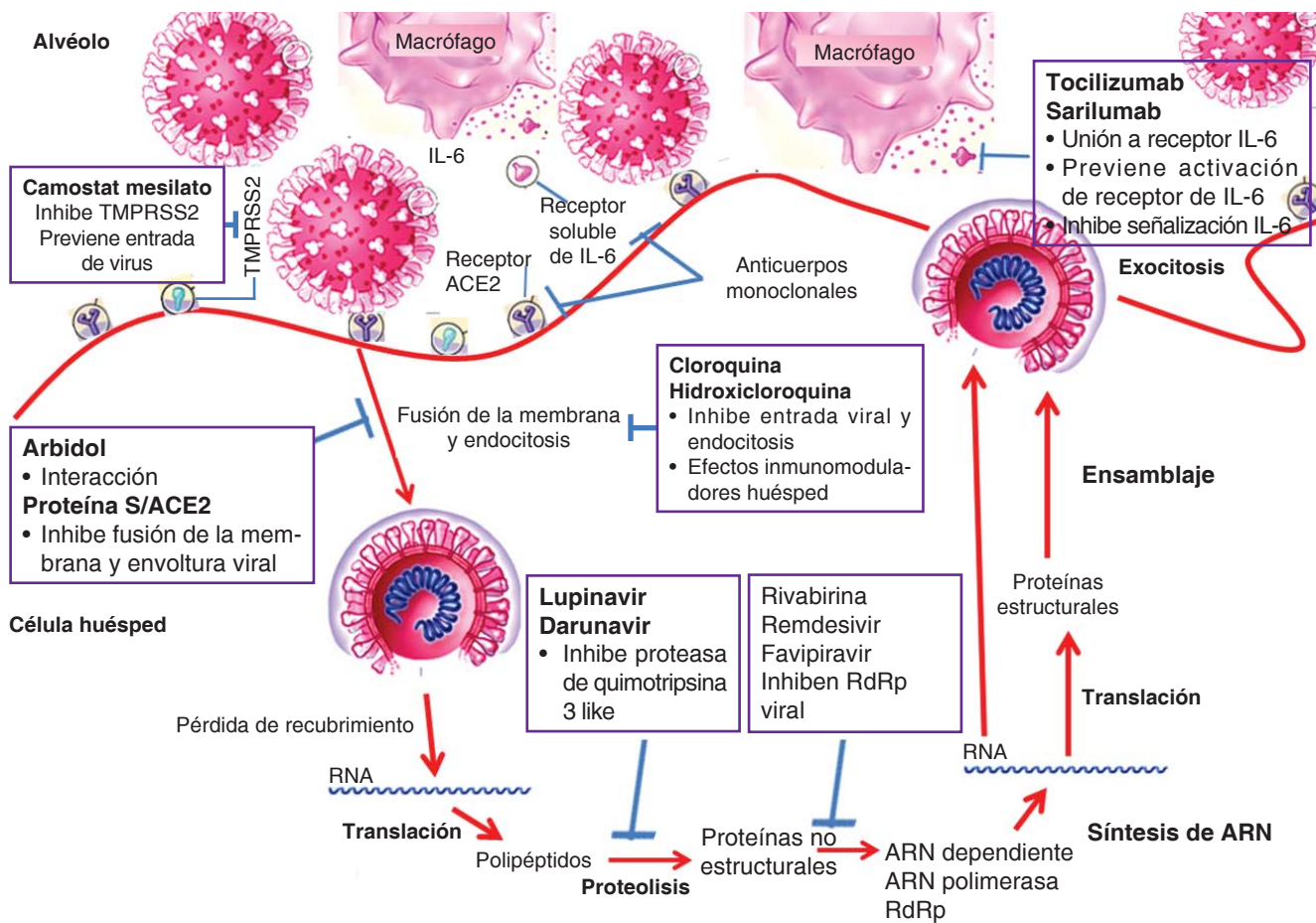
Luego, el virus comienza un segundo ataque, haciendo que la condición del paciente empeore alrededor de siete a 14 días después del inicio. Los datos de mal pronóstico son la leucopenia y linfopenia en etapa temprana de la enfermedad. Asimismo, se asocia a mal pronóstico que la IL-6 incremente significativamente.<sup>37</sup> Además, los no supervivientes tuvieron niveles más altos de neutrófilos, dímero D, nitrógeno ureico y creatinina que los supervivientes.<sup>36</sup>

Finalmente el daño alveolar difuso (DAD) es un hallazgo frecuente de autopsia y describe trombosis microvascular pulmonar, afecta también a vasos pequeños en múltiples órganos generando necrosis en ganglios linfáticos mediastínicos y bazo. No está claro si la cascada de coagulación es activada directamente por el virus o si es el resultado de una inflamación local o sistémica. Como se describió antes, hay desarrollo de altos niveles plasmáticos de citocinas proinflamatorias (interleucina-2, interleucina-7, factor estimulante de colonias de granulocitos, IP10, MCP1, MIP1A y factor de necrosis tumoral- $\alpha$ ) en pacientes con COVID-19 ingresados en unidades de cuidados intensivos. Se le ha denominado a esto «tormenta de citoquinas» con el desarrollo secundario de una linfocitosis hemofagocítica. El dímero D aumenta 10 veces más que la IL-6 en el día 13 en que ésta se detecta, lo que traduce que no sólo es secundario a la inflamación sistémica, sino que también refleja una verdadera enfermedad trombótica, posiblemente inducida por la activación celular que se desencadena por el virus SARS-CoV-2 (COVID-19) que facilita la endotelitis.<sup>38,39</sup>



**Figura 7:** Patogénesis de COVID-19. Correlación entre las fases clínicas de la infección y los marcadores inmunológicos y clínicos.

Modificado de: Ling Lin, Lianfeng Lu, Wei Cao, Taisheng Li. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerging Microbes & Infections*. 2020; 9: 727-732. doi: 10.1080/22221751.2020.1746199.<sup>35</sup>



ACE2: enzima convertidora de angiotensina 2; proteína S: proteína espiga; TMPRSS2: serina proteasa transmembrana tipo 2.

**Figura 8:** Oportunidad de intervención terapéutica basada en la respuesta del sistema inmunitario del huésped inducida por virus y el procesamiento viral dentro de las células diana.

Modificado de: Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19) a review. JAMA. Publicado en línea el 13 de abril de 2020. doi: 10.1001/jama.2020.6019.<sup>44</sup>

### FACTORES DE MAL PRONÓSTICO EN LA EVOLUCIÓN DE LA INFECCIÓN

Dentro de los factores de riesgo para tener un peor pronóstico en caso de infección por el virus SARS-CoV-2 se encuentran los siguientes: tabaquismo, edad mayor a 60 años (debido al fenómeno conocido como inmunosenescencia), enfermedad cardiovascular, diabetes, hipertensión arterial, enfermedades pulmonares, cáncer y obesidad. Se conoce también que estas enfermedades mencionadas se relacionan entre sí porque comparten un origen común en desarreglos metabólicos a los que subyace la resistencia a la insulina (síndrome metabólico). Esta resistencia a la acción de la insulina ha sido identificada como un factor condicionante de la respuesta inmunológica necesaria para combatir las infecciones.

Otros factores ambientales como la contaminación y el tabaquismo también deben ser considerados.<sup>40-43</sup>

### TRATAMIENTO

El mundo ha experimentado el brote de MERS-CoV, SARS-CoV y ahora el SARS-CoV-2. Todos estos emergen de forma periódica e impredecible, se propagan rápidamente, inducen enfermedades infecciosas graves y se convierten en una amenaza continua para la salud humana. Esto es especialmente cierto cuando no hay vacunas o medicamentos aprobados para el tratamiento de infecciones por coronavirus. Aunque una vacuna universal ampliamente protectora se considera la máxima protección contra la propagación del virus, el desarrollo de la vacuna puede llevar mucho tiempo.



Se han propuesto medidas terapéuticas efectivas utilizando el conocimiento de la respuesta inmune innata. La inmunoterapia dirigida es una buena alternativa a algunos antivirales que tienen ventanas de tratamiento estrechas y se encuentran fácilmente con la resistencia a los medicamentos.

Es importante controlar la producción de citocinas y la respuesta inflamatoria, dado que son responsables de la acumulación de células y líquidos. Esta estrategia es muy desafiante, ya que aún no hay algún sitio de la respuesta inmune que pueda inhibirse específicamente sin comprometer la defensa beneficiosa del huésped. Además, se han conseguido logros notables en el análisis de mecanismos perjudiciales y protectores. Por ejemplo, bloquear completamente un evento proximal en la respuesta inmune, otro es la activación de receptores de reconocimiento de patógenos (PRR) relacionadas con la respuesta de interferón, esto último parece imprudente considerando su papel general en la regulación de la defensa del huésped. Es probablemente un objetivo más viable controlar la producción de radicales de oxígeno, la formación de NET o de IL-1, IL-4, IL-6, IL-8 e IL-21 (*Figura 8*).

#### RECOMENDACIONES EN EPIDEMIAS

Las recomendaciones de buenas prácticas clínicas indican que en las epidemias la mejor manera de tratar las infecciones respiratorias graves es controlar la fuente de infección, proporcionar un diagnóstico temprano, informar, aislar, generar tratamientos de apoyo y publicar oportunamente información epidémica para evitar el pánico innecesario. En cuanto a las personas, se recomienda una buena higiene personal, una máscara ajustada cuando se prescribe y evitar lugares con mucha gente para prevenir la infección, en este caso por SARS-CoV-2.

Además de todas las medidas adoptadas con respecto a las recomendaciones de la OMS, debería ser obligatorio fortalecer el sistema inmunitario tanto de las personas no afectadas por la infección viral (como medida de prevención de primera línea) como de las personas afectadas (para prevenir la aparición de complicaciones).

Esta estrategia debe adoptarse especialmente en sujetos frágiles como personas de edad avanzada, debido a la «inmunosenescencia» y en aquellas con posibles comorbilidades. El uso de medicamentos inmunoestimulantes aumentó constantemente en los últimos años, obteniendo hoy en día mayor importancia y visibilidad para prevenir la aparición y reducir la duración de las infecciones de las vías respiratorias.

#### CONCLUSIONES

La llegada de este nuevo coronavirus conocido como SARS-CoV-2 y que es el productor de la pandemia de

COVID-19, ha generado en la humanidad un desafiante empleo de recursos epidemiológicos para contenerlo; sin embargo, esto resultará imposible si no conocemos los factores de riesgo de la población que más se infecta y las condiciones de la respuesta inmunológica que se desencadena como respuesta ante la misma. De tal manera que las medidas poblacionales e individuales fármaco-inmunológicas resultarán poco efectivas ante la no integración de toda esta información. El comportamiento ha ido cambiando a medida que afecta a diversas poblaciones, teniendo en un inicio en China un índice de letalidad muy bajo, pero que al llegar a América éste se ha incrementado; esto se debe obviamente a las características poblacionales y al conjunto de comorbilidades que imperan en este lado del mundo. El aspecto nutricional, la contaminación y la adicción al tabaco propician una muy mala evolución ante este virus, por lo que esto nos debe hacer reflexionar que la humanidad en su totalidad (y en especial la población perteneciente a este hemisferio) debe cambiar su estilo de vida de manera contundente, buscando a como dé lugar abatir las comorbilidades que exponen a la población a la muerte ante cualquier nueva pandemia.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. In: *Inmunología celular y molecular*. Capítulo 1, 8ta ed. Elsevier, 2015, pp. 9-20.
2. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019(COVID-19) outbreak-an update on the Status. *Mil Med Res*. 2020; 7: 11. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>.
3. Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol*. 2020; 5: 562-569. doi: 10.1038/s41564-020-0688-y.
4. Song W, Gui M, Wang X, Xiang Y. Cryo-EM structure of the SARS coronavirus spike glycoprotein in complex with its host cell receptor ACE2. *PLoS Pathog*. 2018; 14 (8): e1007236.
5. Channappanavar R, Zhao J, Perlman S. T cell-mediated immune response to respiratory coronaviruses. *Immunol Res*. 2014; 59: 118-128.
6. Lew TW, Kwek TK, Tai D, Earnest A, Loo S, Singh K et al. Acute respiratory distress syndrome in critically ill patients with severe acute respiratory syndrome. *JAMA*. 2003; 290: 374-380.
7. Organización Mundial de la Salud: índice de letalidad de casos de SRAS, periodo de incubación en la URL de la World. Wide Web: [http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003\\_05\\_07a/en/](http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003_05_07a/en/).
8. Cervantes B, Kalinke U, Kizis Z, Lopez-Macias C, Thiel BV. Type I IFN-mediated protection of macrophages and dendritic cells secures control of murine coronavirus infection. *J Immunol*. 2009; 182: 1099-1106.
9. Cameron MJ, Ran L, Xu L, Danesh A, Bermejo-Martin JF, Cameron CM et al. Interferon-mediated immunopathological events are associated with atypical innate and adaptive immune responses in patients with severe acute respiratory syndrome. *J Virol*. 2007; 81: 8692-8706.

10. Sims AC, Baric RS, Yount B, Burkett SE, Collins PL, Pickles RJ. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection of human ciliated airway epithelia: role of ciliated cells in viral spread in the conducting airways of the lungs. *J Virol.* 2005; 79: 155111-15524.
11. Baas T, Taubenberger JK, Chong PY, Chui P, Katze MG. SARS-CoV virus-host interactions and comparative etiologies of acute respiratory distress syndrome as determined by transcriptional and cytokine profiling of formalin-fixed paraffin-embedded tissues. *J Int Cyt Res.* 2006; 26: 309-317.
12. Cheng VC, Lau SK, Woo PC, Yuen KY. Severe acute respiratory syndrome coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection. *Clin Microbiol Rev.* 2007; 20 (4): 660-694.
13. Sato K, Misawa N, Takeuchi JS, Kobayashi T, Izumi T, Aso H et al. Experimental adaptive evolution of simian immunodeficiency virus sivcpz to pandemic human immunodeficiency virus type 1 by using a humanized mouse model. *J Virol.* 2018; 92 (4): e01905-17.
14. Cecere TE, Todd SM, Leroith T. Regulatory T cells in arterivirus and coronavirus infections: do they protect against disease or enhance it? *Viruses.* 2012; 4 (5): 833-846.
15. Maloir Q, Ghysen K, von Frenckell C, Louis R, Guiot J. Acute respiratory distress revealing antisynthetase syndrome. *Rev Med Liege.* 2018; 73 (7-8): 370-375.
16. Zhao J, Li K, Wohlford-Lenane C, Agnihothram SS, Fett C, Zhao J et al. Rapid generation of a mouse model for Middle East respiratory syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014; 111 (13): 4970-4975.
17. Manni ML, Robinson KM, Alcorn JF. A tale of two cytokines: IL-17 and IL-22 in asthma and infection. *Expert Rev Respir Med.* 2014; 8 (1): 25-42.
18. Ng OW, Chia A, Tan AT, Jadi RS, Leong HN, Bertoletti A et al. Memory T cell responses targeting the SARS coronavirus persist up to 11 years post-infection. *Vaccine.* 2016; 34 (17): 2008-2014.
19. Chen J, Lau YF, Lamirande EW, Paddock CD, Bartlett JH, Zaki SR et al. Cellular immune responses to severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) infection in senescent BALB/c mice: CD4+ T cells are important in control of SARS-CoV infection. *J Virol.* 2010; 84 (3): 1289-1301.
20. Dutzan N, Abusleme L. T helper 17 cells as pathogenic drivers of periodontitis. *Adv Exp Med Biol.* 2019; 1197: 107-117.
21. Yang Y, Xiong Z, Zhang S, Yan Y, Nguyen J, Ng B et al. Bcl-xL inhibits T-cell apoptosis induced by expression of SARS coronavirus E protein in the absence of growth factors. *Biochem J.* 2005; 392 (Pt 1): 135-143.
22. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clinical Infectious Diseases.* ciaa344, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa344>.
23. Xiao T, Gao Ch, Zhang S. Profile of specific antibodies to SARS-CoV-2: the first report. *Journal of Infection.* 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.012>.
24. Ho MS, Chen WJ, Chen HY, Lin SF, Wang MC, Di J et al. Neutralizing antibody response and SARS severity. *Emerg Infect Dis.* 2005; 11: 1730-1737.
25. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H et al. Caracterización genómica y epidemiología del nuevo coronavirus 2019: implicaciones para los orígenes del virus y la unión al receptor. *Lancet.* 2020; 20: 30251-30258. pii: S0140-6736.
26. Zhou G, Zhao Q. Perspectives on therapeutic neutralizing antibodies against the novel coronavirus SARS-CoV-2. *Int J Biol Sci.* 2020; 16: 1718-1723.
27. Shanmugaraj B, Siri wattananon K, Wangkanont K, Phoolcharoen W. Perspectives on monoclonal antibody therapy as potential therapeutic intervention for Coronavirus disease-19 (COVID-19). *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2020; 38: 10-18. doi: 10.12932/AP-200220-0773.
28. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2010; 395: 1033-1034.
29. McGonagle D, Sharifa K, O'Regan A, Bridgewood C. Autoimmunity reviews, y registry CCT. A multicenter, randomized controlled trial for the efficacy and safety of tocilizumab in the treatment of new coronavirus pneumonia (COVID-19). 2020. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102537>.
30. Wu D, Yang XO. Respuestas TH17 en la tormenta de citoquinas de COVID-19: Un objetivo emergente del inhibidor de JAK2 Fedratinib. *J Microbiol Immunol Infect.* <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.005>.
31. Eakachai Prompetchara E, Ketloy E, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol.* doi: 10.12932/AP-200220-0772.
32. (RITAC) Gauna M. <https://fundacionio.com/wp-content/uploads/2020/04/Si%CC%81ndrome-RITAC.pdf.pdf.pdf.pdf.pdf.pdf.pdf>.
33. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *medRxiv* 2020; doi: 10.1101/2020.02.06.20020974.
34. Harmer D, Gilbert M, Borman R, Clark KL. Quantitative mRNA expression profiling of ACE 2, a novel homologue of angiotensin converting enzyme. *FEBS Lett.* 2002; 532 (1-2): 107-110.
35. Ling Lin, Lianfeng Lu, Wei Cao, Taisheng Li. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection-a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerging Microbes & Infections.* 2020; 9: 727-732. doi: 10.1080/22221751.2020.1746199.
36. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients With 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020; 323 (11): 1061-1069.
37. Wan S, Yi Q, Fan S, Lv J, Zhang X, Guo L et al. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). *medRxiv.* 2020. doi: 10.1101/2020.02.10.20021832.
38. Oudkerk M, Büller HR, Kuijpers D, van Es N, Oudkerk SF, McLoud TC et al. Diagnosis, prevention, and treatment of thromboembolic complications in COVID-19: report of the National Institute for Public Health of the Netherlands. *Radiology.* <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201629>.
39. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020; 18: 844-847. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>.
40. Pawelec G. Age and immunity: what is "immunosenescence"? *Experimental Gerontology.* 2018; 105: 4-9. doi: 10.1016/j.exger.2017.10.024.
41. Tsai S, Clemente-Casares X, Zhou AC, Lei H, Ahn JJ, Chan YT et al. Insulin receptor-mediated stimulation boosts T cell immunity during inflammation and infection. *Cell Metab.* 2018; 28 (6): 922-934.e4. doi: 10.1016/j.cmet.2018.08.003.

42. Pope CA 3rd, Bhatnagar A, McCracken JP, Abplanalp W, Conklin DJ, O'Toole T. Exposure to fine particulate air pollution is associated with endothelial injury and systemic inflammation. *Circ Res.* 2016; 119 (11): 1204-1214.
43. Cai G. Bulk and single-cell transcriptomics identify tobacco-use disparity in lung gene expression of ACE2, the receptor of 2019-nCov. *medRxiv.* 2020; doi: 10.1101/2020.02.05.20020107 (preprint).
44. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB Pharmacologic treatments for coro navirus disease 2019

(COVID-19) a review. *JAMA.* Publicado en línea el 13 de abril de 2020. doi: 10.1001 / jama.2020.6019.

Dirección para correspondencia:  
Dr. Gerardo T López Pérez  
Av. Canal de Miramontes Núm. 2044,  
Col. Educación, 04400,  
Alcaldía Coyoacán, Ciudad de México.  
E-mail: apiger3@gmail.com