

## Elementos de la dinámica de la respuesta inmune a la infección por SARS-CoV-2

Elements of the dynamics of the immune response to SARS-CoV-2 infection

Ormany Soriano Torres<sup>1\*</sup><https://orcid.org/0000-0002-5318-5067>

Cristobal González Losada<sup>1</sup><https://orcid.org/0000-0002-7256-2649>

Daimel Veitía Quintana<sup>2</sup><https://orcid.org/0000-0001-8268-1468>

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas “Victoria de Girón”. La Habana, Cuba.

<sup>2</sup>Hospital Militar Central “Dr. Carlos J. Finlay”. La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [ormany87@gmail.com](mailto:ormany87@gmail.com)

### RESUMEN

**Introducción.** La COVID-19 es la enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2. Aunque la mayoría de los pacientes presentan síntomas leves o moderados, un 5 % desarrolla un síndrome respiratorio severo. Conocer la dinámica de la respuesta inmune en la infección por SARS-CoV-2 es esencial para el manejo adecuado de los pacientes.

**Objetivo.** Describir los elementos esenciales de la dinámica de la respuesta inmune a la infección por SARS-CoV-2.

**Métodos:** Se realizó una revisión de la literatura actualizada en bases de datos bibliográficas. Se consultaron 40 publicaciones. Se analizó la calidad y fiabilidad de los artículos seleccionados.

**Análisis e integración de la información:** Durante los momentos iniciales de la respuesta inmune al SARS-CoV-2 predominan mecanismos innatos de defensa encaminados a eliminar el virus e impedir el avance de la enfermedad hacia la severidad. Si el sistema inmune no logra erradicar el virus ocurre una desregulación inmune que produce un daño importante por inflamación tisular. La inmunoterapia

debe enfocarse en estimular la primera etapa (protectora) y suprimir la segunda. Una respuesta inmune adecuada es vital en el enfrentamiento a las infecciones por coronavirus.

**Conclusiones.** La dinámica de la respuesta antiviral en los infectados por SARS-CoV-2 es uno de los elementos esenciales que condicionan la severidad de la enfermedad. La aparición de la tormenta de citocinas, producto de una desregulación inmune, se ha presentado como causa primaria del síndrome respiratorio severo observado en estos pacientes. Un mayor conocimiento de los mecanismos inmunopatogénicos es imprescindible para el desarrollo de medicamentos con alta eficacia.

**Palabras clave:** COVID-19; SARS-CoV-2; respuesta inmune; tormenta de citocinas.

## ABSTRACT

**Introduction:** COVID-19 is the disease caused by the SARS-CoV-2 virus. Though most patients present mild or moderate symptoms, 5% develop severe respiratory syndrome. Awareness of the dynamics of the immune response to SARS-CoV-2 infection is essential for the appropriate management of patients.

**Objective:** Describe the essential elements of the dynamics of the immune response to SARS-CoV-2 infection.

**Methods:** A review was conducted of updated literature contained in bibliographic databases. A total 40 publications were consulted. An analysis was performed of the quality and reliability of the papers selected.

**Data analysis and integration:** In the initial stage of the immune response to SARS-CoV-2 there is a predominance of innate defense mechanisms aimed at eliminating the virus and preventing the progress of the disease toward severity. If the immune system fails to eradicate the virus, immune dysregulation will occur and considerable damage will result from tissue inflammation. Immunotherapy should focus on stimulating the first (protective) stage and delete the second. An appropriate immune response is vital in the combat against coronavirus infections.

**Conclusions:** The dynamics of the antiviral response in SARS-CoV-2 patients are essential elements conditioning the severity of the disease. Occurrence of the cytokine storm resulting from immune dysregulation has been cited as the primary cause of the severe respiratory syndrome developing in these patients. Better knowledge about the immunopathogenic mechanisms involved is indispensable to develop highly efficient drugs.

**Key words:** COVID-19; SARS-CoV-2; immune response; cytokine storm.

Recibido: 13/07/2020

Aceptado: 07/09/2020

## Introducción

La COVID-19 es la enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2. Desde su aparición a finales de diciembre de 2019 se ha observado un rápido aumento de los casos a nivel mundial.<sup>(1)</sup> El 11 de marzo del 2020 el brote de SARS-CoV-2 fue declarado pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS), cuando se reportaban cerca de 120 000 casos confirmados y más de 4000 defunciones a nivel global. Hasta el 8 de julio del 2020 (momento de la escritura de este artículo) se habían confirmado más de 11 millones de casos y se contabilizaban más de 500 000 muertes en 185 países.<sup>(2)</sup>

Un número importante de casos infectados por SARS-CoV-2 (una cifra difícil de precisar) se presentan como asintomáticos al momento del diagnóstico. La mayoría de aquellos que desarrollan la enfermedad presenta síntomas leves o moderados, entre un 15 y un 20% de los casos progresan hacia una neumonía severa y un 5% desarrolla un síndrome respiratorio severo. Una respuesta inflamatoria exacerbada parece ser la causa principal del empeoramiento y el daño tisular que presentan estos pacientes.<sup>(3,4)</sup> Conocer la dinámica de la respuesta inmune en la infección por SARS-CoV-2 es esencial para el manejo adecuado de los pacientes, el desarrollo de medicamentos con alta eficacia, el empleo de inmunoestimuladores o inmunorreguladores en el momento adecuado de la evolución de la enfermedad, entre otros. Por tanto, el objetivo del presente artículo es explicar la dinámica de la respuesta inmune (RI) a la infección por SARS-CoV-2.

## Métodos

Se realizó una revisión bibliográfica en las bases de datos Medline, SciELO y Scopus, utilizando los motores de búsqueda Google Académico y PubMed. Se consultaron artículos científicos originales y de revisión en idioma español e inglés. Se analizó la calidad y fiabilidad de los artículos seleccionados.

Se aplicaron estrategias de búsqueda utilizando los descriptores “covid19”, “SARS-CoV-2”, “coronavirus”, “cytokine storm”, “immune”, “immunity” e “inflammation”. Del total de artículos revisados, 40 fueron utilizados en la elaboración de este trabajo.

## Análisis e integración de la información

Los coronavirus (CoV) son virus encapsulados de 100-160 nm de diámetro y con ARN monocatenario de polaridad positiva, que pueden afectar a los humanos (HCoV) y otras especies. En los coronavirus se describen cuatro géneros o subfamilias principales de acuerdo a su estructura genética: alfa, beta, gamma y delta-CoV. Entre los subtipos de CoV que pueden infectar a los humanos, los alfa-coronavirus causan una dolencia leve y prácticamente asintomática, mientras que los beta-coronavirus, como SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV-2, pueden producir una enfermedad severa e incluso la muerte. El SARS-CoV-2 es el séptimo coronavirus que ha sido aislado en humanos.

### Estructura del SARS-CoV-2

El SARS-CoV-2 presenta cinco glicoproteínas estructurales: S (del inglés *spike*), E (del inglés *envelope*), N (nucleocápsida), M (membrana) y la hemaglutinina-esterasa dimérica. La glicoproteína S confiere la forma de corona que se observa en estos virus y, además, es la responsable de la unión al receptor de entrada a la célula y del tropismo celular del virus.<sup>(5)</sup> Dicha proteína contiene dos dominios funcionales: un dominio de unión al receptor y un segundo dominio que contiene las secuencias que median la fusión entre el virus y la membrana de las células del hospedero. La glicoproteína S debe ser escindida por proteasas celulares para exponer la secuencia de fusión y así entrar a la célula.<sup>(6,7)</sup>

Se ha descrito la presencia de un sitio de activación por furina (o enzimas tipo furina) en la glicoproteína S de SARS-CoV-2, ausente en otros coronavirus causantes del SARS.<sup>(6)</sup> La furina es una peptidasa tipo subtilisina con un alto grado de expresión en los pulmones,<sup>(8)</sup> lo que favorece la activación de las glicoproteínas de superficie de este tipo de virus. La presencia de estos sitios de activación por furina en los virus causantes de la influenza se ha asociado con un aumento de su patogenicidad.<sup>(9)</sup>

El nuevo coronavirus usa como receptor la enzima convertidora de angiotensina-2 (ACE2, del inglés *angiotensin-converting enzyme*),<sup>(10,11,12)</sup> una exopeptidasa de membrana presente en muchas células humanas, entre ellas el epitelio ciliado bronquial, los neumocitos tipo II y las células cardíacas.<sup>(13,14)</sup> La ACE2 está involucrada en la función cardíaca y en el desarrollo de hipertensión y diabetes mellitus.<sup>(15)</sup> Se ha observado una mayor severidad en la presentación clínica en pacientes con COVID-19 y enfermedades cardiovasculares concomitantes e, incluso, en diabéticos,<sup>(16)</sup> lo que pudiera estar relacionado con la mayor expresión de ACE2 en estos individuos.<sup>(15)</sup>

A pesar de lo planteado anteriormente, se ha demostrado que el virus logra infectar tipos celulares con muy baja expresión de ACE2, como, por ejemplo, linfocitos T, lo que sugiere la presencia de otros receptores que medien su acceso a las células

dianas. La glicoproteína transmembranaria CD147, perteneciente a la superfamilia de las inmunoglobulinas,<sup>(17)</sup> ha sido propuesta también como receptor de SARS-CoV-2.<sup>(18)</sup>

La presentación clínica de la COVID-19 incluye fiebre, malestar general, tos seca, dificultad respiratoria y síntomas gastrointestinales, luego de un periodo de incubación de entre 1 y 14 días, con cinco días como promedio.<sup>(19)</sup> Desde el punto de vista clínico, se pueden describir dos fases en la respuesta inmune al SARS-CoV-2. Durante el periodo de incubación y en las etapas iniciales (no severas) de la enfermedad, la RI va encaminada a eliminar el virus e impedir el avance de la enfermedad hacia la severidad.

Si el sistema inmune (SI) no logra erradicar el virus, entonces el paciente comienza con signos de afectación severa cuando ocurre una importante inflamación, especialmente en los pulmones. Por tanto, existe una primera fase protectora donde predominan los mecanismos innatos de la RI y una segunda fase (que no ocurre en todos los pacientes), en la que se evidencia una desregulación inmune que produce un daño importante por inflamación tisular (reacción de hipersensibilidad). La inmunoterapia debe enfocarse en estimular la primera etapa y suprimir la segunda.<sup>(20)</sup> Una RI adecuada es vital en el enfrentamiento a las infecciones por coronavirus.

## Elementos esenciales de la dinámica de la RI al SARS-CoV-2

La dinámica de la RI es ley fundamental de la inmunología. Explica la secuencia de eventos para la protección que siempre ocurren a través de mecanismos innatos y/o adquiridos en el sujeto sano. En la cinética de esta respuesta influyen los factores inherentes al patógeno, la puerta de entrada y los factores inmunes innatos y genéticos del hospedero.<sup>(21)</sup>

El nuevo CoV entra al organismo a través de la mucosa nasofaríngea y allí se replica inicialmente si logra sortear las barreras inmunológicas de la región. La carga viral en los pacientes infectados depende, entre otros factores, de las condiciones bajo las cuales se produce la exposición al virus. Cuando la carga viral es baja, los mecanismos innatos de defensa pueden hacerle frente a la infección y eliminar eficazmente el virus, mientras que una elevada carga viral sobrepasará la capacidad de respuesta del sistema inmune y traerá como consecuencia manifestaciones clínicas más severas.

Una vez que el virus entra en las células del hospedero, libera su material genético en el citoplasma. El ARN viral se comporta entonces como un patrón molecular asociado a microbios/patógenos (PMAM/P) y puede ser detectado por los receptores para el reconocimiento de patrones. Los receptores tipo *toll* y tipo RIG son responsables de su reconocimiento en el interior celular y su activación desencadena una secuencia de pasos que terminan en la producción de interferones (IFNs) y otras citocinas proinflamatorias para combatir el agente nocivo.<sup>(22)</sup>

En el 2006 se demostró que el SARS-CoV puede inducir la producción de vesículas bimembranales que no expresan PMAM/P, para luego reproducirse dentro de estas vesículas evitando la detección de su ARN por el hospedero.<sup>(23)</sup> No se ha podido determinar si SARS-CoV-2 posee igual mecanismo de evasión del SI; pero ciertamente, esto podría justificar su largo periodo de incubación (1-14 días) cuando se compara con virus que no poseen estos mecanismos, como el de la influenza (1-4 días).<sup>(24)</sup> Este mayor periodo de incubación en SARS-CoV-2 pudiera explicar, en parte, su alta contagiosidad, pues los pacientes infectados transmiten la enfermedad aún en periodos asintomáticos.<sup>(25)</sup>

En pacientes con SARS-CoV-2 se ha detectado una concentración disminuida de IFNs, sobre todo de los tipos I y III.<sup>(26)</sup> Esto se ha asociado a una evolución clínica desfavorable, aunque hasta ahora se desconoce el mecanismo mediante el cual el virus interrumpe la producción endógena de IFNs. La inmunidad innata o natural brinda una protección inmediata, enfocada en la rápida identificación y control de los agentes nocivos. La respuesta antiviral desencadenada por la inmunidad innata depende en gran medida de la correcta producción de IFNs y la subsecuente estimulación de macrófagos y células NK, con reconocidas actividades antivíricas. Por esta razón está indicada la administración temprana de IFNs para potenciar la respuesta antiviral del organismo.<sup>(27,28)</sup> Si el virus no logra ser neutralizado/eliminado, este se puede expandir hacia el epitelio del tracto respiratorio inferior.

Los macrófagos tisulares y las células dendríticas (CD) residentes en la mucosa nasofaríngea juegan un papel fundamental en la RI innata y en la estimulación de la adaptativa. Las CD capturan las partículas virales y migran hacia las zonas ricas en linfocitos T de los ganglios linfáticos regionales. Allí ocurre el proceso de presentación antigénica a linfocitos T específicos contra los antígenos (Ags) del SARS-CoV-2 expuestos en las moléculas MHC de las CD. Así, las CD funcionan como puente entre la inmunidad innata y la adaptativa.

El entendimiento del proceso de presentación de Ags de SARS-CoV-2 a las células T, sería de gran ayuda en la comprensión de la patogénesis de la COVID-19. Es de esperar que en infectados asintomáticos o en pacientes con presentación leve de la enfermedad, este proceso se desarrolle sin mayores contratiempos. Sin embargo, pudiera ser uno de los aspectos afectados en pacientes que sufren formas graves de la enfermedad, pero hasta el momento no se han publicado estudios sobre este tema. Este proceso de estimulación de la inmunidad adaptativa tiene una importancia capital, no solo por la activación de linfocitos específicos, sino por la amplificación de los mecanismos innatos de la RI.

No existen anticuerpos (Acs) preformados anti-SARS-CoV-2, por lo que todos los Acs específicos detectados son consecuencia de una exposición reciente al virus. Se ha demostrado la presencia en sangre de anticuerpos neutralizantes de tipo IgM e IgG contra el SARS-CoV-2. La IgM aparece entre el cuarto y el octavo día desde el inicio de los síntomas y mantiene títulos detectables por al menos un mes, mientras que los anticuerpos de tipo IgG se han detectado a los 10 días y se han mantenido por más de

50 días.<sup>(29)</sup> En un estudio de seguimiento de títulos de anticuerpos en el suero de 173 pacientes positivos a SARS-CoV-2, se observó que la media de seroconversión para IgM e IgG ocurrió entre los días 12 y 14 desde el inicio de los síntomas.<sup>(30)</sup> Debido al tiempo relativamente corto desde el inicio de esta enfermedad, no se conoce con exactitud la duración de la protección ante nuevas exposiciones al virus que poseen los pacientes recuperados (memoria inmunitaria) ni se han reportado hasta la fecha casos de reinfección.

Un estudio conducido en Australia describió un incremento de células plasmáticas (plasmocitos, células productoras de anticuerpos), linfocitos Th foliculares y linfocitos T (CD4+ y CD8+) activados, así como la presencia de anticuerpos IgM e IgG específicos contra el SARS-CoV-2 y niveles normales de citocinas proinflamatorias en una paciente con COVID-19 leve-moderada.<sup>(31)</sup> Estos cambios inmunitarios persistieron por al menos una semana luego de la desaparición de los síntomas.

El sistema del complemento es otro importante mecanismo de la RI contra los virus. Se ha demostrado que la proteína N de SARS-CoV-2 es capaz de unirse a la MASP-2, enzima esencial para la activación del complemento por la vía de las lectinas (mecanismo innato de la RI), lo que produce una activación aberrante del sistema. El estudio del tejido pulmonar de pacientes que fallecieron por COVID-19 en China, mostró la presencia de cantidades importantes de componentes de la cascada del complemento. En el suero de pacientes positivos a COVID-19 se hallaron niveles elevados de C5a (otro componente de dicho sistema).<sup>(32)</sup> Esto abre las puertas a tratamientos con inhibidores del complemento como los anticuerpos monoclonales anti-C5a.

En infectados asintomáticos o pacientes enfermos leves, los mecanismos inmunitarios logran eliminar el virus del organismo. Sin embargo, en los pacientes graves puede ocurrir una desregulación del sistema inmunitario lo que induce un aumento desmedido de citocinas proinflamatorias (tormenta de citocinas), que incluyen IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-8, MCP1, CCL3, IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$ <sup>(3)</sup> y la aparición de un síndrome de activación macrofágica.<sup>(33)</sup> Además, en estos pacientes se han encontrado niveles elevados de proteína C reactiva, dímero-D y ferritina.<sup>(34)</sup> En los pacientes con peor evolución se ha observado una reducción en el número de linfocitos circulantes (linfocitopenia)<sup>(35)</sup> y se ha sugerido que esto pudiera deberse a las altas concentraciones séricas de estas citocinas, lo que regularía negativamente la supervivencia y proliferación de estas células.<sup>(36)</sup>

El PD-1 (del inglés, *programmed cell death protein 1*) es un receptor inhibitorio expresado solo en la superficie celular de los linfocitos T y B. Este juega un papel importante en la regulación negativa del sistema inmune al promover la apoptosis de células T antígeno específicas y, simultáneamente, reducir la apoptosis de los Treg (linfocitos CD4 reguladores).<sup>(37)</sup> Se ha demostrado que los linfocitos T de pacientes con COVID-19 tienen una expresión aumentada de PD-1 en comparación con sujetos sanos. Se observó, además, que los pacientes que requirieron ingreso en cuidados intensivos, presentaban mayores niveles de PD-1 en sus células T que aquellos con evolución

favorable.<sup>(36)</sup> Debido a la linfocitopenia descrita en estos pacientes, la tormenta de citocinas pudiera estar mediada por monocitos/macrófagos más que por las células T.

La elevada concentración de citocinas proinflamatorias puede llevar al choque y a un daño tisular en el corazón, el hígado y los riñones, así como al fallo multiorgánico. También puede mediar el extenso daño pulmonar observado en estos pacientes, produciendo una infiltración masiva de neutrófilos, macrófagos y linfocitos T (en particular de TCD8), daño alveolar, la formación de membrana hialina y el engrosamiento de la pared alveolar.<sup>(38)</sup> Además de este estado de hiperinflamación, el daño del endotelio vascular pudiera ser causa de microangiopatías trombóticas. El uso de medicamentos inmunomoduladores como los esteroides o el anticuerpo monoclonal anti-CD6, Itolizumab, en esta fase de desregulación inmune puede ser beneficioso, al evitar las consecuencias de la hiperinflamación<sup>(39,40)</sup>

La inflamación pulmonar representa la principal causa del distrés respiratorio que amenaza la vida de estos pacientes.<sup>(4)</sup> Esta inflamación se ha atribuido a una RI desregulada, más que a un aumento de la carga viral. Se precisa de más estudios para dominar mejor la inmunopatogenia de esta enfermedad de la cual, debido al poco tiempo transcurrido desde su aparición, se desconocen muchos aspectos.

## Conclusiones

La RI de los infectados por SARS-CoV-2 es uno de los elementos esenciales que determinan la capacidad de respuesta al virus. La interacción entre el virus y el SI del paciente condiciona el desarrollo o no de la enfermedad. La administración de interferones desde las etapas iniciales de la enfermedad ayuda a controlar la replicación y diseminación del virus. La aparición de la llamada tormenta de citocinas, producto de la desregulación inmune descrita en pacientes graves, se ha presentado como causa primaria del síndrome respiratorio severo observado en estos pacientes. Aunque todavía se desconoce cuál subgrupo celular, de la inmunidad innata o adaptativa, contribuye con mayor importancia al desarrollo de la tormenta de citocinas, se sugiere pudieran ser los monocitos/macrófagos activados. Actualmente, no existe un tratamiento específico contra el SARS-CoV-2. Medicamentos inmunorreguladores se han usado para reducir la mortalidad por COVID-19 una vez que aparece el cuadro de desregulación inmune. Un mejor entendimiento de los mecanismos inmunopatogénicos de la enfermedad es imprescindible para el manejo adecuado de los pacientes y el desarrollo de medicamentos con alta eficacia.

## Referencias bibliográficas

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-33.
2. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report - 170. World Health Organization; 2020 [acceso: 01/08/2020]. Disponible en: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200708-covid-19-sitrep-170.pdf>
3. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506.
4. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, *et al.* Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome *Lancet Respir Med.* 2020;8(4). DOI: [10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)
5. Lu G, Wang Q, Gao GF. Bat-to-human: Spike features determining “host jump” of coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and beyond. *Trends Microbiol.* 2015;23(8):468-78.
6. Coutard B, Valle C, de Lamballerie X, Canard B, Seidah NG, Decroly E. The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral Research.* 2020;176:104742. DOI: [10.1016/j.antiviral.2020.104742](https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104742)
7. Belouzard S, Chu VC, Whittaker GR. Activation of the SARS coronavirus spike protein via sequential proteolytic cleavage at two distinct sites. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009;106:5871-6.
8. Bassi DE, Zhang J, Renner C, Klein-Szanto AJ. Targeting proprotein convertases in furin-rich lung cancer cells results in decreased in vitro and in vivo growth. *Mol Carcinog.* 2017;56:1182-8.
9. Kido H, Okumura Y, Takahashi E, Pan HY, Wang S, Yao D, *et al.* Role of host cellular proteases in the pathogenesis of influenza and influenza-induced multiple organ failure. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1824(1):186-94.
10. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Krüger N, Müller M, Drosten C, Pöhlmann S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020;181:1-10. DOI: [10.1016/j.cell.2020.02.052](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052)
11. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020;395:565-74. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)

12. Walls AC, Park Y-J, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*. 2020;180:1-12. DOI: [10.1016/j.cell.2020.02.058](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058)
13. Jia HP, Look DC, Shi L, Hickey M. ACE2 Receptor Expression and Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection Depend on Differentiation of Human Airway Epithelia. *J Virol*. 2005;79(23):14614-21.
14. Turner AJ, Hiscox JA, Hooper NM. ACE2: from vasopeptidase to SARS virus receptor. *Trends Pharmacol Sci*. 2004;25:291-4.
15. Soro-Paavonen A, Gordin D, Forsblom C, Rosengard-Barlund M. Circulating ACE2 activity is increased in patients with type 1 diabetes and vascular complications. *J Hypert*. 2012;30:375-83.
16. Guan W-J, Liang W-H, Zhao Y. Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: A Nationwide Analysis. *Eur Respir J*. 2020;55:2000547. DOI: [10.1183/13993003.00547-2020](https://doi.org/10.1183/13993003.00547-2020)
17. Iacono K, Brown AL, Greene MI, Saouaf SJ. CD147 in immunoglobulin superfamily receptor function and role in pathology. *Exp Mol Pathol*. 2007 [acceso: 22/06/2020]; 83(3):283-95. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2211739/pdf/nihms35343.pdf>
18. Wang K, Chen W, Zhou YS, Lian JQ, Zhang Z, Du P, *et al.* SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein. *Biorxiv*. 2020 [acceso: 29/06/2020]. *Preprint*. DOI: [10.1101/2020.03.14.988345](https://doi.org/10.1101/2020.03.14.988345)
19. Li Q, Guan X, Wu P. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;38:1199-107. DOI: [10.1056/NEJMoa2001316](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316)
20. Shi Y, Wang Y, Shao C, Huang J. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ*. 2020;27(5):1451-54. DOI: [10.1038/s41418-020-0530-3](https://doi.org/10.1038/s41418-020-0530-3)
21. Pérez O, Vega I. *Inmunología en el humano sano*. La Habana: ECIMED, 2017. Capítulo II.
22. Kawai T, Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on toll-like receptors. *Nat Immunol*. 2010;11(5):373-84.
23. Snijder EJ, van der Meer Y, Zevenhoven-Dobbe J. Ultrastructure and origin of membrane vesicles associated with the severe acute respiratory syndrome coronavirus replication complex. *J Virol*. 2006;80:5927-40. DOI: [10.1128/JVI.02501-05](https://doi.org/10.1128/JVI.02501-05)
24. Lessler J, Reich NG, Brookmeyer R, Perl TM, Nelson KE, Cummings DA. Incubation periods of acute respiratory viral infections: a systematic review. *Lancet Infect*

Dis. 2009 [acceso: 28/06/2020];9(5):291-300. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4327893/pdf/main.pdf>

25. Huang L, Zhang X, Zhang X, Wei Z, Zhang L, Xu Jet *al.* Rapid asymptomatic transmission of COVID-19 during the incubation period demonstrating strong infectivity in a cluster of youngsters aged 16-23 years outside Wuhan and characteristics of young patients with COVID-19: A prospective contact-tracing study. *J Inf.* 2020;80:e1-e13. DOI: [10.1016/j.jinf.2020.03.006](https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.006)
26. Trouillet-Assant S, Viel S, Gaymard A, Pons S, Richard J-C, Perret M, *et al.* Type I IFN immunoprofiling in COVID-19 patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(1):206-8. DOI: [10.1016/j.jaci.2020.04.029](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.029)
27. Sallard E, Lescure F-X, Yazdanpanah Y, Mentre F, Peiffer-Smadja N. Type 1 interferons as a potential treatment against COVID-19. *Antiviral Research.* 2020;178. DOI: [10.1016/j.antiviral.2020.104791](https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104791)
28. Zhou Q, Chen V, Shannon C, Wei X-S, Xiang X, Wang X, *et al.* Interferon- $\alpha$ 2b Treatment for COVID-19. *Front Immunol.* 2020;11:1061. DOI: [10.3389/fimmu.2020.01061](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01061)
29. Zhang G, Nie S, Zhang Z, Zahang Z. Longitudinal Change of SARS-Cov2 Antibodies in Patients with COVID-19. *J Inf Dis.* 2020;222(2):183-88. DOI: [10.1093/infdis/jiaa229](https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa229)
30. 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. *Clin Infect Dis.* 2020. Epub ahead of print. DOI: [10.1093/cid/ciaa344](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa344)
31. Thevarajan I, Nguyen THO, Koutsakos M, Druce J, Caly L. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19. *Nat Med.* 2020;26(4):453-55. DOI: [10.1038/s41591-020-0819-2](https://doi.org/10.1038/s41591-020-0819-2)
32. Gao T, Hu M, Zhang X, Li H. Highly pathogenic coronavirus N protein aggravates lung injury by MASP-2-mediated complement over-activation. *MedRxiv.* 2020. Preprint. DOI: [10.1101/2020.03.29.20041962](https://doi.org/10.1101/2020.03.29.20041962)
33. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmunity Reviews.* 2020;19(6):102537. DOI: [10.1016/j.autrev.2020.102537](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102537)
34. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S. Dysregulation of Immune Response in Patients with Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):762-8. DOI: [10.1093/cid/ciaa248](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248)

35. Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Sig Trans Targ Ther.* 2020;5(33). DOI: [10.1038/s41392-020-0148-4](https://doi.org/10.1038/s41392-020-0148-4)
36. Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L, *et al.* Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) *Front Immunol.* 2020;11:827. DOI: [10.3389/fimmu.2020.00827](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00827)
37. Francisco L, Sage P, Sharpe A. The PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity. *Immunol Rev.* 2010;236:219-42. DOI: [10.1111/j.1600-065X.2010.00923](https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2010.00923)
38. Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nat Rev Immunol.* 2020;20:269-70. DOI: [10.1038/s41577-020-0308-3](https://doi.org/10.1038/s41577-020-0308-3)
39. Saavedra D, Añé-Kourí A, Sánchez N, Filgueira L, Betancourt J, Herrera C, *et al.* An Anti-CD6 Monoclonal Antibody (Itolizumab) Reduces Circulating IL-6 in Severe Covid-19 Elderly Patients. *Research Square.* 2020;17(1):1-8. DOI: [10.21203/rs.3.rs-32335/v1](https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-32335/v1)
40. Loganathan S, Athalye SN, Joshi SR. Itolizumab, an anti-CD6 monoclonal antibody, as a potential treatment for COVID-19 complications. *Exp Opin Biol Ther.* 2020;20(9):1025-31. DOI: [10.1080/14712598.2020.1798399](https://doi.org/10.1080/14712598.2020.1798399)

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Contribuciones de los autores

*Ormany Soriano Torres:* Concepción y diseño del trabajo, búsqueda, recogida y análisis de la información, redacción del artículo, revisión y aprobación final.

*Cristobal González Losada:* Búsqueda, recogida y análisis de la información, redacción del artículo, revisión crítica del contenido y aprobación final.

*Daimel Veitia Quintana:* Búsqueda, recogida y análisis de la información, revisión crítica y aprobación final.

Todos los autores participaron en la discusión de los resultados y leyeron, revisaron y aprobaron el texto final.