

INMUNIDAD EN COVID-19

AUTORES:

Elizabeth Cecilia López – Velasco¹ ORCID: 0000-0002-2632-8755

Victor Tapia – Castellanos¹ ORCID: 0000-0002-4397-9875

Yoel Maita – Villavicencio¹ ORCID: 0000-0002-8842-8911

July Quispe-Mamani¹ ORCID: 0000-0002-3286-1089

Nery Yorka Quinto-Nuñez¹ ORCID: 000-0002-0944-2601

Andrea Belen Quispe – Cutipa¹ ORCID: 0000-0001-7865-8716

FILIACION:

1. Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco, Escuela profesional de Medicina Humana, Asociación Científica de Estudiantes de Medicina Humana ASOCIEMH CUSCO

RESUMEN

Introducción:

La enfermedad denominada COVID-19 es una pandemia causada por el virus SARS-CoV-2 (síndrome agudo respiratorio severo 2). A medida que paso el tiempo se pudo comprobar que la mayoría de pacientes que contraían el COVID-19 se resolvían espontáneamente; sin embargo, también había pacientes que requerían ingreso a hospitales con posterior apoyo con ventilación mecánica y pacientes que lamentablemente fallecían.

Objetivo:

Esta revisión se realizó con el objetivo de conocer la fisiopatología, así como la inmunidad contra el SARS-COV2 conocida hasta el momento.

Métodos:

Se realizó una búsqueda bibliográfica acerca del tema de la respuesta de la inmunidad al COVID-19 en diferentes bases de datos (PUBMED, SciELO, MEDLINE) y Google Académico.

Resultados:

El papel de las células T en la resolución o exacerbación de la COVID-19, así como su potencial para la protección a largo plazo contra la reinfección por el SARS-CoV-2, que aún está en discusión. Sin embargo, recientes estudios han destacado algunos aspectos de la respuesta de las células T a la infección por SARS-CoV-2 y que están comenzando a permitir que surjan algunos conceptos generales.

Conclusiones:

Se recomienda realizar más estudios para obtener respuestas más precisas sobre la respuesta de la inmunidad al COVID-19 y sus diferentes variaciones genéticas.

Palabras clave: COVID-19; SARS-CoV-2, Immunity Cellular, Adaptive Immunity, T-Cell

INTRODUCCION

El síndrome respiratorio agudo grave (SARS) viene a ser la etapa grave del COVID-19 producido por el SARS-COV-2. (1) Los primeros casos se reportaron como una neumonía atípica grave en diciembre del 2019 en Wuhan - China, los cuales tenían una estrecha relación con el mercado Huanan en el cual se comercializaban animales exóticos como murciélagos, pangolines y serpientes. (2) Los estudios epidemiológicos en un inicio mostraban que el virus se extendía rápidamente y tenía un comportamiento más agresivo en las personas adultas de 30-79 años. (3)

Este brote del COVID-19 fue expandiéndose rápidamente por todas las regiones de China entre los meses de enero y febrero del 2020, y posteriormente continuó expandiéndose a los demás países del continente asiático y después a los otros continentes. El 11 de marzo del 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) lo caracterizó a la enfermedad del coronavirus como una pandemia aconsejando a los países medidas preventivas para la propagación del COVID-19. (3) El primer caso en Perú se reportó el 6 de marzo del 2020 en la ciudad de Lima, y 13 días después se produjo el primer fallecimiento por el COVID-19. (2)

A medida que pasaba el tiempo se pudo comprobar que la mayoría de pacientes que contraían el COVID-19 se resolvían espontáneamente. Además, se pudo observar que la enfermedad tenía cierto predominio por el sexo masculino. Cabe señalar que algunos pacientes afectados requerían el ingreso a hospitalización y posteriormente el apoyo con ventilación mecánica. Estas complicaciones fueron más frecuentes en pacientes que cursaban con enfermedades crónicas como diabetes mellitus, hipertensión arterial, obesidad, etc., en quienes la mortalidad era mucho mayor en comparación con la población en general. (4)

METODOS

Se realizó una búsqueda de la literatura en las bases de datos PUBMED, SciELO, MEDLINE y también en Google Académico; se seleccionaron trabajos disponibles en texto completo en idioma español e inglés con las palabras claves COVID-19; SARS-CoV-2, Immunity Cellular, Adaptive Immunity, T-Cell.

RESULTADOS

Fisiopatología

Una vez expuesta una persona al SARS-COV-2, el virus ingresa a través de la vía respiratoria hasta alcanzar las células alveolares epiteliales donde se une al receptor de la enzima convertidora de Angiotensina-2 (ACE2) por medio de la proteína Spike (S). Esta adherencia de la proteína Spike al ACE2 es facilitada por la Serin-proteasa transmembrana tipo 2 (TMPRSS2). (5)

Una vez que el virus ingresa a la célula del hospedero y llega al citosol, da inicio a la replicación de su RNA. Luego de la replicación de este genoma (RNA) y de la síntesis de proteínas estructurales, estas son trasladadas al retículo endoplasmático y se mueven por medio de una vía secretora en el retículo endoplasmático-Aparato de Golgi. Por último las vesículas con las partículas virales formadas se unen con la membrana plasmática para ser liberados por exocitosis. (5)

Respuesta inmune innata

La inmunidad innata va estar compuesta por varios elementos como son la barrera epitelial que actúa como una barrera física que impide que ingresen los patógenos, sin embargo,

algunos virus ingresan contra ellos se comienza a desarrollar la otra parte de la inmunidad innata que corresponde a la producción de interferones y citocinas de inmunidad innata. Dentro los interferones tenemos al interferón tipo I e interferón tipo III, el interferón tipo I corresponde a interferón alfa e interferón beta, y el interferón tipo III corresponde a interferón lambda. En cuanto a las citocinas proinflamatorias tenemos a TNF, interleucina 1 e interleucina 12 todas estas moléculas trabajan en conjunto para tratar de eliminar los agentes virales que han ingresado dentro de nuestro cuerpo. (6)

La otra parte de la inmunidad innata corresponde a la acción de las células asesinas naturales (NK) que cumplen un rol bien importante en la eliminación de células que han sido infectadas por un virus, y que el virus le ha bloqueado la expresión la MHC de clase I de tal manera que CD8 no lo va poder matar, entonces en ese momento las NK eliminan las células que no están expresando la MHC de clase I. (7) Cuando el patógeno ya se encuentra dentro de nuestra célula, esta tiene mecanismos para detectarlos que corresponden a receptores que están localizados en vacuolas y estos son los TLR tipo 3 y 7 que básicamente detectan la molécula de ARN del SARS-CoV-2. (7)

Una vez activado el mecanismo de destrucción vienen una serie de pasos que corresponde a la activación de tirosina quinasas progresivamente para ir finalmente a activar algunos factores de transcripción, las cuales ingresan al núcleo para poder producir las moléculas de defensa contra los virus y de esa manera eliminar rápidamente el agente viral. (8)

Respuesta inmune adaptativa

Ante la presencia de patógenos extraños que invaden el cuerpo humano, el sistema inmunitario inicia e induce una cascada de respuestas inmunitarias para eliminar los patógenos. La inmunidad adaptativa, incluida la inmunidad humoral y la mediada por células T denominada Inmunidad celular, desempeña un papel fundamental en la eliminación de patógenos, incluido el SARS-CoV-2. (9)

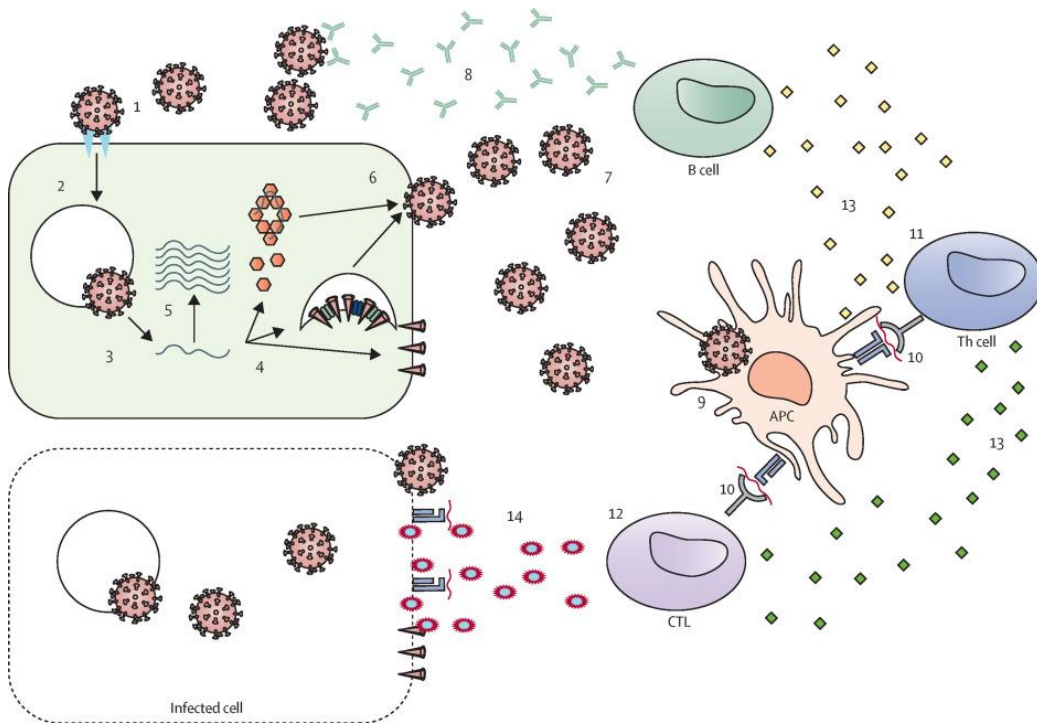
- Respuesta inmune humoral

Las respuestas inmunitarias humorales al SARS-CoV-2 están mediadas por anticuerpos que se dirigen a las glicoproteínas de la superficie viral, principalmente la glicoproteína espiga (S) y la proteína de la nucleocápside. (10). Dichos

anticuerpos neutralizan la infección viral de células y tejidos humanos que expresan la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). (10).

La mayoría de los pacientes con COVID-19 tienen respuestas IgM, IgA e IgG específicas del virus en los días posteriores a la infección, lo que sugiere que los anticuerpos median la inmunidad protectora contra el SARS-CoV-2. (10)). Tras la infección aguda por SARS-COV-2, el tiempo de aparición de anticuerpos IgM tempranos e IgG tardíos oscila entre 6 y 28 días, siendo mayor en los casos más leves. (6)

MODELOS PROPUESTOS DE INMUNIDAD HUMORAL INDUCIDA POR INFECCIÓN POR SARS-COV-2 O UNA VACUNA DE ARNM



La ilustración muestra los principales pasos en el ciclo de vida viral y en el desarrollo de las respuestas inmunitarias. (1) Unión del virión SARS-CoV-2 a la superficie celular a través de interacciones con el receptor celular ACE2. (2) Entrada en la célula. (3) Fusión de membranas y liberación de ARN en la célula. (4) Traducción de ARN para producir proteínas virales. (5) El genoma de ARN se copia y se une a la proteína de la nucleocápside. (6) Ensamblaje de viriones hijos de SARS-

CoV-2. (7) Reconocimiento de la glicoproteína espiga y la proteína de la nucleocápside (proteínas estructurales) por parte del receptor de células B. (8) La célula B produce anticuerpos que se unen a la glicoproteína de pico y anticuerpos neutralizantes que se dirigen a la región RBD de la glicoproteína de pico. (9) Captación viral por APC. (10) Presentación de antígenos, incluidos epítopos de proteínas estructurales y no estructurales, a las células T. (11) Activación de células Th. (12) Activación de CTL. (13) Las células Th producen citocinas (principalmente IFN γ , IL-2 y TNF α). (14) Reconocimiento de CTL y eliminación de células infectadas.

ACE2 = enzima convertidora de angiotensina 2. APC = célula presentadora de antígeno. CTL = linfocitos T citotóxicos. RBD = dominio de unión al receptor. SARS-CoV-2 = síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2. Th = T-helper. TLR = receptor tipo toll. TNF = factor de necrosis tumoral. incluyendo epítopos de proteínas estructurales y no estructurales, a células T. (10)

Vacuna contra el SARS-CoV-2

Después de la inoculación de una vacuna de ARNm que codifica la proteína S relevante encapsulada en nanopartículas lipídicas ingresa a la célula y los ribosomas sintetizan la proteína S. Posteriormente, las células B son estimuladas por la proteína S para proliferar y diferenciarse en células B plasmáticas y de memoria específicas. Finalmente, las células plasmáticas producen grandes cantidades de anticuerpos específicos contra el SARS-CoV-2, que pueden desempeñar un papel protector en la reinfección viral. (9)

- Respuesta inmune celular

Las respuestas inmunitarias protectoras y duraderas frente a infecciones virales o vacunas suelen surgir de las acciones combinadas de los linfocitos: linfocitos B (responsables de la inmunidad de anticuerpos humorales) y linfocitos T (responsables de la inmunidad celular y de ayudar a las respuestas de los linfocitos B). (10) En la infección por SARS-CoV-2 tienen un papel importante las células T, así como en otras infecciones virales respiratorias (Figura 1). (11)

Están implicados cuatro tipos de células para una eficaz respuesta inmunitaria al SARS-CoV-2: las células T auxiliares (CD4) son responsables de la inmunidad celular y de ayudar a las células B a producir anticuerpos neutralizantes; las células T citotóxicas o asesinas (CD8) eliminan directamente las células infectadas, con la ayuda de las células T auxiliares (12); otras células T (incluidas las células T-17 (Th17)) impulsan las respuestas inflamatorias que ayudan a controlar las infecciones

(13); y las células T reguladoras (T regs) ayudan a contener la respuesta inmunitaria, para evitar reacciones exageradas y daños en los tejidos. (10). Después de un primer encuentro con un patógeno los tipos de células B y T tienen memoria inmunológica Lo que permite que haya una respuesta efectiva más rápida después del segundo encuentro con el mismo patógeno. (10)

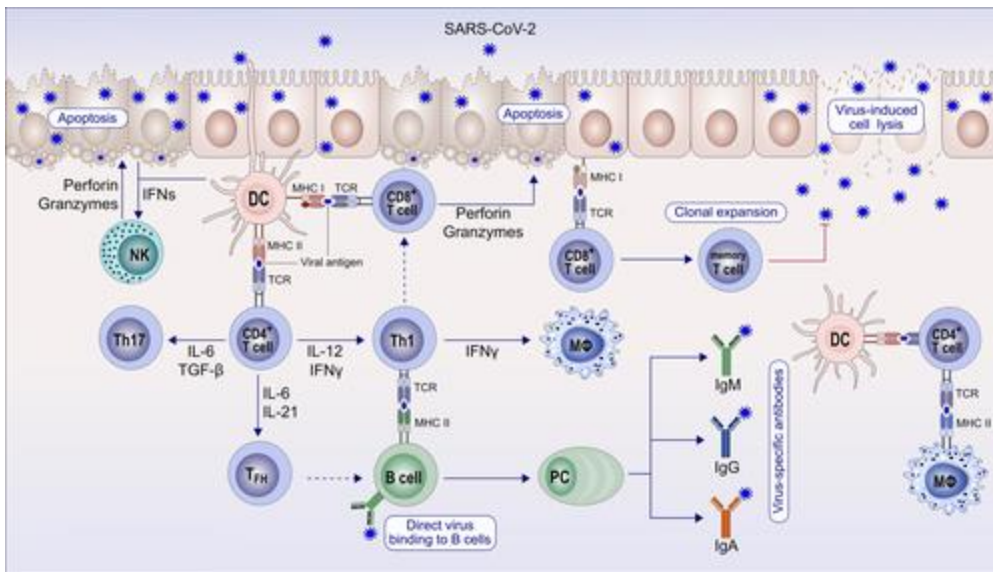


FIGURA 1 Respuesta inmune a coronavirus y otros virus respiratorios. Después de que el epitelio se infecta con SARS-CoV-2, el virus que se replica puede causar lisis celular y daño directo al epitelio. El epitelio presenta antígenos virales a las células TCD8+. Las células TCD8+ y células asesinas naturales (NK) con su perforina y granzimas pueden demostrar citotoxicidad para aquellas células epiteliales infectadas por virus e inducir la apoptosis. Las células dendríticas subepiteliales (DC) reconocen los antígenos del virus y los presentan a las células TCD4 e inducen la diferenciación de estas células T hacia la memoria Th1, Th17 y la memoria T auxiliar folicular (FH). Las células T_{FH} ayudan a las células B a convertirse en células plasmáticas (PC) y promoviendo así la producción de anticuerpos específicos de virus de isotipo IgM, IgA e IgG. Los macrófagos tisulares (MΦ) y las DC también presentan antígenos virales a las células T CD4+ (14)

- Linfopenia en COVID-19

En la infección SARS-CoV-2 destaca una característica que es la linfopenia (15). La linfopenia suele ser un indicador de enfermedad grave que se revierte cuando se recuperan los pacientes (16). Se ha informado en algunos pacientes que la linfopenia afecta a las células T CD4+, las células T CD8+, las células B y las células asesinas naturales (15), mientras que en otros sugieren que tiene un impacto en las células T CD8+ (17). Una característica

común de varias infecciones respiratorias es la linfopenia transitoria y en algunas otras solo ocurre al inicio de los síntomas y tiene una recuperación rápida (18). Por otro lado, suele ser más grave o persistente la linfopenia asociada con COVID-19 y parece ser más selectiva para los linajes de células T. (15) La linfopenia en pacientes con enfermedad grave suele estar asociada con niveles elevados de IL-6, IL-10 o factor de necrosis tumoral (TNF) (19), posiblemente mediante un efecto directo de estas citocinas en las células T y/o efectos indirectos mediante otros tipos celulares, como las células dendríticas y los neutrófilos, y podrían contribuir al agotamiento de las células T 2 situaciones: la hiperactivación de las células T o los altos niveles de moléculas proapopticas como CD95, TRAIL o caspasa 3. (15)

- Respuestas de células T CD8+ en COVID-19

Los estudios iniciales en un pequeño número de pacientes, o incluso en un solo paciente, informaron cambios en el estado de activación y/o diferenciación de las células T CD8 en pacientes con COVID-19 grave. (15) Sin embargo, en pacientes con COVID-19 se puede reflejar que o bien están muy activadas o agotadas las células T, caso contrario se vio un estudio de scRNA-seq en pacientes con COVID-19 en comparación con controles sanos, que en sangre hay una limitada expresión de receptores inhibitorios por parte de las células T CD8 + (20). En un informe, en pacientes con COVID-19 grave las células T CD8+ tras la estimulación habían reducido la producción de citocinas. Alternativamente, otros datos sugieren que las células T CD8 + podrían tener una firma de hiperactivación, incluidos altos niveles de expresión de marcadores relacionados con las células asesinas naturales y una mayor citotoxicidad (15). Algunos de estos estudios implican la presencia de una respuesta de células T CD8 + demasiado agresiva o un estado hiperactivo en pacientes con COVID-19. Sin embargo, no todos los pacientes tienen este fenotipo de activación de células T y los datos actuales apuntan a patrones potencialmente diversos de respuestas de células T CD8 + en pacientes con COVID-19. (17)

- Respuestas de células T CD4+ en COVID-19

De la misma manera que a las células T CD8 + en pacientes con COVID-19, se puede encontrar aumento de la expresión y deterioro funcional de los marcadores de activación, y/o agotamiento por parte de las células T CD4 + (11). Los informes de casos sugieren que la activación de las células T CD8+ puede ser mayor que la activación de las células T CD4+, según lo determinado por marcadores de activación como CD38 y HLA-DR (15). Sin embargo, otro estudio identificó un subgrupo de pacientes con niveles más altos de activación de células T CD4+ que pueden estar clínicamente peor. (17) Un informe describió un mayor porcentaje de células T helper 1 (TH 1) productoras de IFN γ en pacientes con enfermedad moderada que con enfermedad grave (20). Además, Se han identificado células T CD4 + específicas para la proteína espiga del SARS-CoV-2 en infecciones agudas y tienen un perfil de citoquinas de células T_{H1} (21). En dos informes individuales también se describieron en casos graves de COVID-19 una fuerte firma de células T CCR6 + CD4 + (22), indicando un potencial papel para las células T helper 17 (T_{H17}), mientras que otro estudio identificó posibles aumentos en el número de células T CD4 + productoras del factor de crecimiento transformante- β (TGF β) (23). También se ha informado una población de células T CD4 + que producen factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) o IL-6 en pacientes con COVID-19, aunque las células T normalmente no producen IL-6. Las células T reguladoras e ICOS + CD38 + células auxiliares foliculares T circulantes (cT_{FH} activadas) también pueden estar alteradas en pacientes con COVID-19, con un mayor número de células cT_{FH} activadas en algunos entornos quizás estén relacionadas con un aumento informado en el número de plasmablastos circulantes. (15)

La linfopenia también afecta a las células T CD4 +, aunque algunos estudios sugieren que el impacto es menor que el de las células T CD8 +. Queda por determinar cómo la linfopenia podría relacionarse con la activación y/o disfunción de las células T CD4 +. Además de las células T CD8 + memoria, los pacientes que se han recuperado de la infección por SARS-CoV-2 tienen células T CD4 + de memoria específicas del virus, lo que es un buen augurio

para la posibilidad de memoria de células T y, tal vez, protección e inmunidad. Las respuestas de las células T CD4 + están presentes en pacientes con COVID-19 y quizás formen memoria después de la resolución de la enfermedad. Si las células T CD4 + que responden en la infección aguda por SARS-CoV-2 están funcionalmente deterioradas o hiperactivadas, y cómo estas respuestas se relacionan con el resultado de la enfermedad, siguen siendo preguntas importantes sin respuesta. (15).

- Diferenciación de células T en COVID-19

En los humanos tanto la activación y proliferación de células T CD4 + y células T CD8 están inducidas por las infecciones virales agudas, por lo que nos sería la única la infección por SARS-CoV-2. (15) Sin embargo, podría no ser bueno en algunos pacientes con COVID-19 tanto la hiperactivación o hipoactivación de las células T, o hasta una diferenciación ineficaz (por ejemplo, células T H 17, células T agotadas o células T diferenciadas terminalmente). Algunas características se describen en pacientes graves con COVID-19, incluidos altos niveles de citoquinas o quimiocinas sistémicas, incluyendo IL-6, CXCL8, CXCL9 y CXCL10 (24), que se podría sesgar la respuesta de las células T. En pacientes con COVID-19 se describió la deficiencia del interferón tipo I que es compatible con observaciones recientes del número de células dendríticas en reducción (25).

Aun no se conoce bien la relación entre la respuesta inmune y la carga viral. Sabiendo que la carga viral puede tener un impacto significativo tanto en la calidad y magnitud de la respuesta de las células T, y deberían de proporcionar un contexto los futuros estudios para así poder comprender mejor la evolución de las respuestas de las células T. (15) en pacientes con covid-19 la linfopenia puede ser más prologada y de esta manera afectar tanto la diferenciación como la activación de las células T, pero aún se sigue investigando. (26)

- Memoria de células T en COVID-19

Una pregunta importante es si la memoria de células T protectoras pueden formarse después de la infección o la vacunación por SARS-CoV-2. Aunque los datos de vacunación están a la espera de los resultados de los ensayos, los datos preliminares de pacientes recuperados de COVID-19 son prometedores. En los pacientes que se recuperaron se encontró 100% de linfocitos T CD4 + de memoria y un 70% linfocitos T CD8 +. (27) . Además, se han detectado respuestas de células T memoria a varias proteínas del SARS-CoV-2, incluidas no solo proteínas espiga sino también proteínas nucleares y transmembrana. (28). El análisis continuo de los pacientes que se han recuperado debería proporcionar información de la capacidad protectora de la memoria inmunitaria, tanto la memoria humoral y celular, ya que estos individuos pueden exponerse de nuevo en la comunidad al SARS-CoV-2. Además, será importante determinar cómo se forma la memoria de las células T en pacientes con síntomas leves de COVID-19 en comparación con la enfermedad grave. Aunque es alentador la evidencia que se tiene de la memoria en otros coronavirus de las células T. (15)

DISCUSIÓN

Respecto a la presencia de anticuerpos según la OMS nos indica que algunas personas infectadas por el SARS-CoV-2 desarrollaron anticuerpos específicos contra el virus; sin embargo, este desarrollo depende de factores como el grado de la enfermedad ya que si la enfermedad fue grave los niveles de anticuerpos serán altos y aquellos que contraen una enfermedad leve o asintomática los niveles de anticuerpos serán bajos; aun muchos estudios están tratando de determinar los niveles de anticuerpos necesarios para conseguir la protección y duración de los anticuerpos. (29)

Respecto a los coronavirus estacionales hay estudios que mostraron que paciente IgG positivos se mantuvieron así durante 2 años, otro estudio informo que 6 años después ya no se detectaron mas anticuerpos contra el SARS-CoV; respecto al COVID-19 no hay evidencia que los anticuerpos generados puedan proteger de una segunda infección. (30) Incluso Nature recogió la noticia de un hombre re infectado por COVID-19 donde la reinfección fue más grave que la primera infección. (31)

Con esto vemos que las células plasmáticas de larga vida específica medida que pasaba el tiempo aumentaban y con más células a los seis meses que al mes de la infección. Y a los estas células no sólo habían aumentado en número, sino que maduraron por afinidad y expresaron anticuerpos neutralizantes de mayor potencia. (32)

La heterogeneidad es lo que caracteriza a la memoria inmune de COVID-19. Los anticuerpos específicos frente al virus, las células B de memoria, las células T CD4 + de memoria y las células T CD8 + de memoria se presentan de forma diferente en cada persona y distinto a lo largo del tiempo. (33)

CONCLUSIÓN

Esta revisión sobre como es la inmunidad en pacientes con COVID-19 es un recurso para poder entender como funciona nuestro sistema inmune ante una infección por el COVID-19. El proceso y mecanismo de los diferentes tipos de inmunidad ante cualquier infección es bien conocida; sin embargo, ante la pandemia mundial actual que estamos viviendo esta inmunidad crea un poco de incertidumbre, ya que si bien hay estudios como los revisados para este artículo que nos explican como funciona este sistema inmune en respuesta al COVID-19 aun falta mas evidencia y estudios posteriores ya que la variación de genes del COVID-19 y la gravedad de la enfermedad puede afectar a estas respuestas..

Finalmente, se recomienda hacer más estudios para obtener respuestas mas precisas sobre la respuesta de la inmunidad al COVID-19 y sus diferentes variaciones genéticas.

FONDOS

Sin fuentes de financiamiento

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declararon que no existe conflicto de intereses

APROBACIÓN ÉTICA

No requerido

REFERENCIAS:

1. Lozada-Requena I, Núñez Ponce C. COVID-19: respuesta inmune y perspectivas terapéuticas. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2022 Jan 18];37(2):312–9. Available from: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342020000200312#B1
2. Córdova-Aguilar A, Rossani A. G. COVID-19: Literature review and its impact on the Peruvian health reality. *Revista de la Facultad de Medicina Humana* [Internet]. 2020 Jul 9 [cited 2022 Jan 18];20(3):467–73. Available from: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2308-05312020000300471
3. Javier Díaz-Castrillón F, Toro-Montoya A. Artículo de revisión SARS-CoV-2/COVID-19: el virus, la enfermedad y la pandemia SARS-CoV-2/COVID-19: The virus, the disease and the pandemic [Internet]. 2020. Available from: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/05/1096519/covid-19.pdf>
4. Cáceres-Bernaola U, Becerra-Núñez C, Mendivil-Tuchía de Tai S, Ravelo-Hernández J. Primer fallecido por COVID-19 en el Perú. *Anales de la Facultad de Medicina* [Internet]. 2020 Jul 3 [cited 2022 Jan 18];81(2). Available from: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832020000200201#:~:text=La%20OMS%20declar%C3%B3%20el%20estado,ocurri%C3%B3%20el%20primer%20fallecimiento%20202
5. Cruz-Durán A, Nancy Esthela Fernández-Garza. Fisiopatología de la COVID-19. *Lux Médica* [Internet]. 2021 [cited 2022 Jan 18];16(47). Available from: <http://portal.amelica.org/ameli/jatsRepo/486/4862106006/html/index.html>
6. Triggle CR, Bansal D, Ding H, Islam MM, Farag EABA, Hadi HA, et al. A Comprehensive Review of Viral Characteristics, Transmission, Pathophysiology, Immune Response, and Management of SARS-CoV-2 and COVID-19 as a Basis for Controlling the Pandemic. *Frontiers in Immunology* [Internet]. 2021 Feb 26 [cited 2022 Jan 18];12. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7952616/>
7. Schultze JL, Aschenbrenner AC. COVID-19 and the human innate immune system. *Cell* [Internet]. 2021 Apr [cited 2022 Jan 18];184(7):1671–92. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7885626/>

8. García-Salido A. Revisión narrativa sobre la respuesta inmunitaria frente a coronavirus: descripción general, aplicabilidad para SARS-COV-2 e implicaciones terapéuticas. *Anales de Pediatría* [Internet]. 2020 Jul [cited 2022 Jan 18];93(1):60.e1–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7183283/>
9. Zheng J, Deng Y, Zhao Z, Mao B, Lu M, Lin Y, et al. Characterization of SARS-CoV-2-specific humoral immunity and its potential applications and therapeutic prospects. *Cellular & Molecular Immunology* [Internet]. 2021 Oct 13 [cited 2022 Jan 18]; Available from: <https://www.nature.com/articles/s41423-021-00774-w>
10. Poland GA, Ovsyannikova IG, Kennedy RB. SARS-CoV-2 immunity: review and applications to phase 3 vaccine candidates. *The Lancet* [Internet]. 2020 Nov [cited 2022 Jan 18];396(10262):1595–606. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)32137-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)32137-1/fulltext)
11. Sewell HF, Agius RM, Stewart M, Kendrick D. Cellular immune responses to covid-19. *BMJ* [Internet]. 2020 Jul 31 [cited 2022 Jan 18];m3018. Available from: <https://www.bmj.com/content/370/bmj.m3018>
12. 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). *Frontiers in Immunology* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2022 Jan 18];11. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.00827/full>
13. Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. TH-17 cells in the circle of immunity and autoimmunity. *Nature Immunology* [Internet]. 2007 Apr [cited 2022 Jan 18];8(4):345–50. Available from: <https://www.nature.com/articles/ni0407-345>
14. Ahrends T, Busselaar J, Severson TM, Bąbała N, de Vries E, Bovens A, et al. CD4+ T cell help creates memory CD8+ T cells with innate and help-independent recall capacities. *Nature Communications* [Internet]. 2019 Dec [cited 2022 Jan 18];10(1). Available from: <https://www.nature.com/articles/s41467-019-13438-1>
15. Azkur AK, Akdis M, Azkur D, Sokolowska M, Veen W, Brüggen M, et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy* [Internet]. 2020 Jul [cited 2022 Jan 18];75(7):1564–81. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/all.14364>

16. Chen Z, John Wherry E. T cell responses in patients with COVID-19. *Nature Reviews Immunology* [Internet]. 2020 Jul 29 [cited 2022 Jan 18];20(9):529–36. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41577-020-0402-6>
17. Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang Y-Q, et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduction and Targeted Therapy* [Internet]. 2020 Mar 27 [cited 2022 Jan 18];5(1). Available from: <https://www.nature.com/articles/s41392-020-0148-4>
18. Mathew D, Giles JR, Baxter AE, Oldridge DA, Greenplate AR, Wu JE, et al. Deep immune profiling of COVID-19 patients reveals distinct immunotypes with therapeutic implications. *Science* [Internet]. 2020 Sep 4 [cited 2022 Jan 18];369(6508). Available from: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.abc8511>
19. McClain MT, Park LP, Nicholson B, Veldman T, Zaas AK, Turner R, et al. Longitudinal analysis of leukocyte differentials in peripheral blood of patients with acute respiratory viral infections. *Journal of Clinical Virology* [Internet]. 2013 Dec [cited 2022 Jan 18];58(4):689–95. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S138665321300406X?via%3Dihub>
20. Mazzoni A, Salvati L, Maggi L, Capone M, Vanni A, Spinicci M, et al. Impaired immune cell cytotoxicity in severe COVID-19 is IL-6 dependent. *Journal of Clinical Investigation* [Internet]. 2020 Aug 4 [cited 2022 Jan 18];130(9):4694–703. Available from: <https://www.jci.org/articles/view/138554>
21. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *Journal of Clinical Investigation* [Internet]. 2020 Apr 13 [cited 2022 Jan 18];130(5):2620–9. Available from: <https://www.jci.org/articles/view/137244>
22. Weiskopf D, Schmitz KS, Raadsen MP, Grifoni A, Okba NMA, Endeman H, et al. Phenotype and kinetics of SARS-CoV-2-specific T cells in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome. *Science Immunology* [Internet]. 2020 Jun 26 [cited 2022 Jan 18];5(48). Available from: <https://www.science.org/doi/10.1126/sciimmunol.abd2071>
23. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clinical*

- Infectious Diseases [Internet]. 2020 Mar 12 [cited 2022 Jan 18];71(15):762–8. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/71/15/762/5803306>
24. Wang W, Su B, Pang L, Qiao L, Feng Y, Ouyang Y, et al. High-dimensional immune profiling by mass cytometry revealed immunosuppression and dysfunction of immunity in COVID-19 patients. *Cellular & Molecular Immunology* [Internet]. 2020 Apr 28 [cited 2022 Jan 18];17(6):650–2. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41423-020-0447-2>
25. Mudd PA, Crawford JC, Turner JS, Souquette A, Reynolds D, Bender D, et al. Distinct inflammatory profiles distinguish COVID-19 from influenza with limited contributions from cytokine storm. *Science Advances* [Internet]. 2020 Dec 11 [cited 2022 Jan 18];6(50). Available from: <https://www.science.org/doi/10.1126/sciadv.abe3024>
26. Laing AG, Lorenc A, Del Molino Del Barrio I, Das A, Fish M, Monin L, et al. A consensus Covid-19 immune signature combines immuno-protection with discrete sepsis-like traits associated with poor prognosis. 2020 Jun 9 [cited 2022 Jan 18]; Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.08.20125112v1>
27. Panesar NS. Lymphopenia in SARS. *The Lancet* [Internet]. 2003 Jun [cited 2022 Jan 18];361(9373):1985. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(03\)13557-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(03)13557-X/fulltext)
28. Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, Mateus J, Dan JM, Moderbacher CR, et al. Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. *Cell* [Internet]. 2020 Jun [cited 2022 Jan 18];181(7):1489-1501.e15. Available from: [https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(20\)30610-3?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867420306103%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(20)30610-3?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867420306103%3Fshowall%3Dtrue)
29. Peng Y, Mentzer AJ, Liu G, Yao X, Yin Z, Dong D, et al. Broad and strong memory CD4+ and CD8+ T cells induced by SARS-CoV-2 in UK convalescent individuals following COVID-19. *Nature Immunology* [Internet]. 2020 Sep 4 [cited 2022 Jan 18];21(11):1336–45. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41590-020-0782-6>

30. Preguntas y respuestas [Internet]. Who.int. 2020 [cited 2022 Jan 18]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-covid-19-serology>
31. Sisay T, Tolessa T. COVID-19 Pandemic: A Compressive Review on Gender, Herd Immunity, and Physiological Mechanisms. Risk Management and Healthcare Policy [Internet]. 2020 Dec [cited 2022 Jan 18];Volume 13:2963–74. Available from: <https://www.dovepress.com/covid-19-pandemic-a-compressive-review-on-gender-herd-immunity-and-phy-peer-reviewed-fulltext-article-RMHP>
32. Jee C. A man caught coronavirus twice—and it was worse the second time [Internet]. MIT Technology Review. MIT Technology Review; 2020 [cited 2022 Jan 18]. Available from: <https://www.technologyreview.com/2020/10/13/1010102/a-man-caught-coronavirus-twice-and-it-was-worse-the-second-time>
33. Dan JM, Mateus J, Kato Y, Hastie KM, Yu ED, Faliti CE, et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. Science [Internet]. 2021 Feb 5 [cited 2022 Jan 18];371(6529). Available from: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.abf4063>