

RESPUESTA INMUNITARIA EN ASINTOMÁTICOS E INMUNODEPRIMIDOS

IMMUNE RESPONSE IN ASYMPTOMATIC AND IMMUNOCOMPROMISED

Iris Bajaña Maridueña^{1*}

¹ Maestría en Ciencias del Laboratorio Clínico, Instituto de Postgrado, Universidad Estatal del Sur de Manabí. Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0992-1047>. Correo: bajana-iris4008@unesum.edu.ec

Inés Chequer Ochoa²

² Maestría en Ciencias del Laboratorio Clínico, Instituto de Postgrado, Universidad Estatal del Sur de Manabí. Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5203-4873>. Correo: chequer-ines5169@unesum.edu.ec

Anita María Murillo Zavala³

³ Docente maestría en Ciencias del Laboratorio Clínico, Instituto de Postgrado, Universidad Estatal del Sur de Manabí. Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2896-6600>. Correo: anita.murillo@unesum.edu.ec

*** Autor para correspondencia:** bajana-iris4008@unesum.edu.ec

Resumen

El SARS (síndrome respiratorio agudo grave) es el estadio grave de la COVID-19 producido por un daño masivo alveolar y una falla respiratoria progresiva; ocasionado por el SARS-CoV-2. Al 17 de agosto del 2022 el SARS-CoV-2 ha infectado en la región de las Américas a 174.954.240 personas; han muerto 2.814.403; Europa es el continente con la mayor cantidad de casos (1 013 093), En Ecuador, con 975.234 casos confirmados y 35.81 muertos, con la mayor cantidad de contagiados en la provincia de Pichincha con 165.854 casos confirmados y Guayas 65.886 casos confirmados. El objetivo de este estudio es determinar la respuesta inmunitaria en asintomáticos e inmunodeprimidos. Materiales y métodos; se realizó una revisión de artículos científicos y fueron seleccionados en base al tema, se incluyeron los temas propuestos, publicados en idiomas inglés y español, de todas las edades, en un periodo de tiempo del año 2017 - 2022, en los buscadores de artículos adjuntos; Scielo, Elsevier, Redalyc, Dialnet y Medigraphic. En conclusión; la pandemia por COVID 19 se diseminó a través de la transmisión humano-humano, y, aunque el virus identifica

los receptores ACE2 en células epiteliales de varios órganos, es posible que existan aumentos de infecciones dependientes de anticuerpos (ADE).

Palabras clave: Covid-19; Inmunidad; Sars-Cov-2.

Abstract

SARS (severe acute respiratory syndrome) is the severe stage of COVID-19 caused by massive alveolar damage and progressive respiratory failure; caused by SARS-CoV-2. As of August 17, 2022, SARS-CoV-2 has infected 174,954,240 people in the Americas region; 2,814,403 have died; Europe is the continent with the highest number of cases (1,013,093), in Ecuador, with 975,234 confirmed cases and 35.81 deaths, with the highest number of infected in the province of Pichincha with 165,854 confirmed cases and Guayas with 65,886 confirmed cases. The objective of this study is to determine the immune response in asymptomatic and immunocompromised patients. Materials and methods; a review of scientific articles was carried out and they were selected based on the topic, the proposed topics, published in English and Spanish, of all ages, in a period of time from 2017 - 2022, were included in the attached article search engines; Scielo, Elsevier, Redalyc, Dialnet and Medigraphic. In conclusion; the COVID 19 pandemic spread through human-human transmission, and, although the virus identifies ACE2 receptors in epithelial cells of various organs, it is possible that there are increases in antibody-dependent infections (ADEs).

Keywords: Covid-19, Immunity, Sars-Cov-2.

Fecha de recibido: 22/07/2022

Fecha de aceptado: 11/09/2022

Fecha de publicado: 12/09/2022

Introducción

El SARS (síndrome respiratorio agudo grave) es el estadio grave de la COVID-19 producido por un daño masivo alveolar y una falla respiratoria progresiva; ocasionado por el SARS-CoV-2 (coronavirus 2 del SARS) 1. La COVID-19 se inició en diciembre de 2020 en Wuhan, provincia de Hubei (China). Al 17 de agosto del 2022 el SARS-CoV-2 ha infectado en la región de las Américas a 174.954.240 personas; han muerto 2.814.403; Europa es el continente con la mayor cantidad de casos (1 013 093), En Ecuador, con 975.234 casos confirmados y 35.81 muertos, con la mayor cantidad de contagiados en la provincia de Pichincha con 165.854 casos confirmados y Guayas 65.886 casos confirmados (OMS, 2022).

Se cree que la zoonosis proviene de murciélagos, pero la fuente exacta y los reservorios animales aún son inciertos. Probablemente sean los gatos civetas o los pangolines (SARS) y los camellos o dromedarios (MERS). Entre humanos la transmisión por contacto es la principal y aunque solo hay un estudio caso-control de transmisión madre-hijo, se ha demostrado que cuatro recién nacidos de madres infectadas con COVID-19 fueron negativos a las pruebas moleculares (Lozada & Núñez , 2018).

Hasta el momento actual, se ha descrito que COVID-19 muestra mayor prevalencia y gravedad en varones de edad avanzada y con presencia de comorbilidades (hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 1 o enfermedades cardiovasculares). Se ha teorizado sobre este hecho desde varias perspectivas. Una de ellas es la inmunitaria, que parte de la presunción de una respuesta inadecuada e insuficiente por parte de un individuo con un sistema inmunitario previamente debilitado. Así, respuestas dependientes tanto de la inmunidad innata como adaptativa podrían tener un efecto deletéreo sobre la evolución (García , 2020).

La búsqueda bibliográfica para la presente revisión se ha hecho en PubMed Scielo, editoriales, incluye trabajos originales y revisiones temáticas preaprobado y aprobadas para publicación y de acceso libre desde 2019 hasta 2022 con temas de revisión obligatoria. Los términos usados han sido COVID-19, SARS-CoV-2, INMUNIDAD cruzados con los principales temas tratados en esta revisión.

Transmisión, sistema inmunitario y SARS-CoV-2

El modo primario de infección es la transmisión de persona a persona a través del contacto cercano, que ocurre mediante la pulverización de gotas de individuos infectados a través de su tos o estornudos. La enfermedad por SARS-CoV-2 tiene un período de incubación asintomático probable de entre 2 y 14 días durante el cual se podría transmitir el virus. La rápida propagación de SARS-CoV-2 se ha producido con un índice de reproducción o R0 básico. Esto significa que en promedio cada individuo tiene el potencial de transmitir la infección a otras 2 o 3 personas (Gallenga , 2020).

La respuesta ante infección por coronavirus depende tanto de la disponibilidad de receptores libres ACE2, para lo cual la presencia de formas solubles del mismo podría influir, como de la respuesta de la inmunidad innata puesta en marcha por el huésped. En el caso de las infecciones virales, esta a su vez se encuentra ligada a las respuestas interferón tipo 1 (IFN). Para generar una respuesta antiviral, las células de la inmunidad innata reconocen el virus mediante patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP). Para un virus ARN como el SARS-CoV-2, el ARN genómico viral o los productos intermedios de la replicación viral participan en este fenómeno (MINSA, 2020).

Inmunidad innata frente a SARS-CoV-2

La activación de la vía del IFN limita la replicación viral e induce la posterior respuesta inmune adaptativa. Como se indicó, el SARS-CoV y el SARS-CoV-2 parecen compartir como receptor la ACE2. Este receptor propuesto para SARS-CoV-2 se expresa principalmente en las células alveolares tipo 2 del pulmón. Los receptores ACE2 también se encuentran en monocitos, macrófagos o células endoteliales habiéndose descrito también neurotropismo por SARS-CoV-2. Los macrófagos, tras verse infectados, realizan presentación de antígenos a las células T. Este proceso, en el que se añade la presencia de PAMP derivados de virus, conduce a la activación y diferenciación de células T, incluida la producción de citocinas asociadas con los diferentes subconjuntos de células T.

En el caso de SARS-CoV y MERS-CoV, destaca su capacidad para suprimir la respuesta a la infección viral. Ambos coronavirus implementan múltiples estrategias para interferir con la señalización que conduce a la producción de IFN. Dichas estrategias de amortiguación se encuentran estrechamente asociadas a la gravedad de la enfermedad. En los casos graves o letales de infección por SARS-CoV o MERS-CoV, se observó una mayor afluencia de neutrófilos y monocitos-macrófagos al territorio pulmonar. En ambos casos, pivotaba

sobre este hecho el daño respiratorio. Se especuló que en la infección por SARS-CoV o MERS-CoV, el retraso en la respuesta IFN tipo 1 comprometía el control de la replicación viral. Esto provocaba la citada afluencia de neutrófilos y monocitos-macrófagos. El aumento y activación persistente de estas células derivaría en daño pulmonar, incluida la neumonía o el síndrome de dificultad respiratoria aguda. En la infección por SARS-CoV-2, sería esperable un escenario similar con un grado variable de interferencia inmune. La transmisión del virus desde individuos asintomáticos podría estar motivada por una respuesta retardada de la inmunidad innata (Rodríguez , 2021).

Mejora Dependiente de Anticuerpos (Ade)

La ADE es un fenómeno conocido en virología y ocurre cuando los anticuerpos facilitan el ingreso viral a las células huésped. Es una forma alternativa que tienen algunos virus para infectar las células. En este caso, los anticuerpos primero se unirán al virus y luego a los receptores Fc de una IgG presentes en células inmunes con lo cual mediará el ingreso del virus a estas células. Por tanto, la ADE promueve la ingesta celular de complejos virus-anticuerpo a través del receptor FcR u otros receptores, facilitando la infección viral, lo que a su vez promueve las respuestas inflamatorias y la persistente replicación viral en los pulmones de algunos pacientes (Figura 1).

Los estudios de los epítopes de la proteína S de los virus SARS-Cov y SARS-Cov-2 indican que existen regiones que no son comunes y que podrían explicar la aparición de la ADE, y que como SARS-CoV, estos anticuerpos también se generarían en pacientes recurrentemente expuestos en un lapso corto al SARS-CoV. La presencia de una ADE deberá ser evaluada cuando se diseñen vacunas o se utilicen anticuerpos monoclonales contra la infección por SARS-CoV-2. Dado que aún no existen estudios que expliquen los mecanismos sobre la respuesta inflamatoria en SARS-CoV-2, se postula que pueden ocurrir una ADE en dos estadios diferentes: uno en la respuesta primaria y el otro en la secundaria (Lozada & Núñez , 2018).

Luego de que ingresa el virus y antes de que aparezcan los primeros anticuerpos neutralizantes, la respuesta inflamatoria primaria es dirigida por una activa replicación viral, disregulación y respuestas antivirales del huésped, lo que puede incrementar la producción de citocinas y quimiocinas, y el daño celular por apoptosis o piroptosis. Se dice que la mayoría de los pacientes tolerarían este tipo de respuesta con una reducción de la carga viral o incluso eliminación completa del virus seguida por una atenuación de la inflamación; mientras que, en la respuesta inflamatoria secundaria, se inicia con una inmunidad adaptativa y producción de anticuerpos neutralizantes que pueden disminuir la carga viral; existiendo el problema de una ADE que puede disparar respuestas inflamatorias y causar severos daños pulmonares (García B, 2018).

Un dato importante es que en el SARS-CoV el desarrollo de la enfermedad aguda coincide con la seroconversión de IgG antiviral en el 80% de pacientes. Otro posible mecanismo que acompaña a la infección es la ADE en los macrófagos (Figura 1). En este caso, en modelos experimentales del SARS-CoV se ha demostrado que la ADE facilita la infección de macrófagos, pero el virus no logra replicarse y no altera el programa de producción de citocinas inflamatorias. En consecuencia, la hipótesis de una posible muerte masiva de células inmunes queda descartada (Desforges , 2021). Es posible, en casos específicos, el uso de inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) como estrategia terapéutica en pacientes con seroconversión temprana con el fin de inhibir la ADE mediada por receptor Fc y la producción de citocinas proinflamatorias por los macrófagos. También se aplica con la intención de neutralizar a los virus de pacientes infectados; sin embargo,

se requieren evidencias más robustas ya que solo existen reportes combinados con antivirales sobre el efecto benéfico de esta inmunoterapia (Pawelec , 2018).

Reacción del organismo

Cuando una persona supera la infección, su sistema inmunitario ha generado anticuerpos, proteínas capaces de proteger contra un posible nuevo ataque del virus, inmunizando al organismo contra la infección. La generación de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 se produce rápidamente y en un plazo de dos semanas la mayoría de los pacientes han generado inmunoglobulinas IgG, uno de los tipos de anticuerpos con actividad neutralizante contra el virus (Carod, 2020). Todavía no se conoce el grado de protección que confieren estos anticuerpos, pero sí que su aparición está relacionada con el control de la carga viral en muchos pacientes, aunque no en todos. Junto a la labor de los anticuerpos, también destaca la del llamado sistema inmunitario adquirido, que gracias a cierto tipo de linfocitos puede volver a detectar la infección pasado el tiempo y reiniciar una respuesta defensiva capaz de frenarla. Aún no se sabe cuánto dura la inmunidad adquirida tras la infección por SARS-CoV-2 (Ministerio de Ciencia e Innovación de España, 2020).

Posibles causas de la reinfección

Reactivación del virus: Por la posibilidad de reactivación viral con tres categorías de factores de riesgo: estado de inmunidad del huésped, factores virológicos, tipo y grado de inmunosupresión. Otro estudio sugirió que algunos pacientes podrían ser portadores del virus después de la recuperación. Además, la mayoría de los casos investigados eran asintomáticos y con baja carga viral. Por lo tanto, atribuyeron este fenómeno a una carga viral baja en lugar de a la reactivación del SARS CoV-2 (Wang, 2019).

Nueva infección con la misma cepa: esta hipótesis parece injustificada porque todos los pacientes investigados fueron puestos en cuarentena en casa y no estuvieron expuestos ni en contacto con casos confirmados.

Nueva infección con otra cepa: Alguna evidencia sugiere que el virus está evolucionando. Algunas cepas pueden coexistir, como las cepas europeas, norteamericanas y asiáticas, con la posibilidad de diferentes patrones de mutación.

Infección por otros virus respiratorios: cuando un paciente vuelve a presentar síntomas después de ser dado de alta y dar negativo en las pruebas, existe la posibilidad de una nueva infección con otros tipos de influenza o especies corona (Salao, 2020).

Materiales y métodos

Diseño y tipo de estudio

Diseño de estudio documental con carácter descriptivo, bibliográfico, mediante la recopilación de información en artículos originales, en base a las variables del estudio

Estrategia de búsquedas

Se realizó una revisión de artículos científicos los cuales fueron seleccionados en base al tema, con palabras claves como; SARS-CoV-2, COVID 19, inmunidad. Se incluyeron los temas propuestos, publicados en idiomas inglés y español, de todas las edades, en un periodo de tiempo del año 2017 - 2022, en los buscadores de artículos adjuntos; Scielo, Elsevier, Redalyc, Dialnet y Medigraphic, para determinar Respuesta inmunitaria en asintomáticos e inmunodeprimidos.

Criterios

Criterios de inclusión

- Artículos ya publicados de revistas indexadas.
- Estudios elaborados en usuarios sin distinción de datos demográficos.
- Periodo de tiempo referencial para resultados entre los años 2017-2022.

Criterios de exclusión

- Artículos sin relevancia académica
- Artículos de las revistas que no estén indexadas.
- Artículos publicados en años anteriores del 2017

Técnicas e Instrumentos

Las técnicas que se utilizaron para recolección e información del trabajo de investigación fueron documentos, libros y publicaciones en revistas arbitradas.

Todas estas herramientas son instrumentos que permitieron recopilar la información necesaria, para el desarrollo del trabajo acorde al tema propuesto

Resultados y discusión

En determinados casos es posible que se produzcan anticuerpos que formen inmunocomplejos con los virus por lo general producto de respuestas secundarias. Estos anticuerpos mejorarían el ingreso viral a las células huésped que posean receptores Fc para el anticuerpo IgG. B. La ADE se produce también en células proinflamatorias como los macrófagos M1 induciendo la señalización de vías que producen la liberación de citocinas proinflamatorias. Leyenda: FcR= Receptor de Fragmento cristizable de una inmunoglobulina IgG; PLC= Fosfolipasa C; PI3K= Fosfatidilinositol 3 kinasa; MAPK= Proteína quinasa activada por mitógeno; S= SARS-CoV-2.

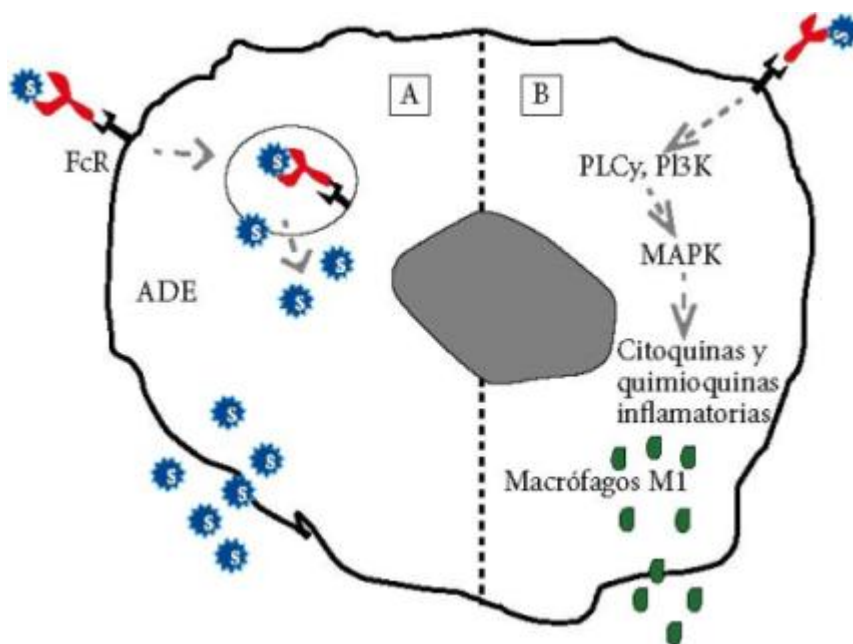


Figura 1. Mejora dependiente de anticuerpos (ADE). A.

Tabla 1. Respuesta inmunitaria

Ref.	Año de publicación	País/Región	Título	Respuesta inmunitaria
(Cruz , Hernández , & Dorta, 2019)	2019	Cuba	El nexo entre biología, respuesta inmune y clínica	Los principales grupos en riesgo a padecer la enfermedad son los individuos inmunodeprimidos en quienes es capaz de causar enfermedad oportunista; en individuos inmunocompetentes la infección primaria es generalmente auto-limitada.
(Soto, 2019)	2019	México	Conceptos y principios generales de inmunización	Implica una respuesta parcial o completa contra un agente infeccioso y el asumir riesgos que van desde reacciones leves hasta severas en inmunodeprimidos.
(Saavedra, 2017)	2017	Perú	Respuesta inmunitaria: efectos sobre el sistema inmune	La respuesta comprometida contra infecciones se postula que es debida, tanto a la reducción de la frecuencia como a la expresión reducida de receptores para el reconocimiento de patrones.

(Fernández, 2017)	2017	España	los mecanismos de defensa para la prevención/erradicación e intervenciones de futuro	Mecanismo por el cual los mecanismos de defensa pueden no funcionar adecuadamente con un desarrollo insuficiente de la respuesta
(Domínguez, 2021)	2021	Global	Un defecto del sistema inmune	La presencia de algunas enfermedades inmunológicas previas a una especie de cuartel donde se entrena a los efectivos del sistema inmune para diferenciar qué moléculas son propias y no deben ser atacadas y cuáles pertenecen a patógenos y deben ser aniquiladas.

Discusión

La actual epidemia de la COVID-19 demanda urgencia, producción a gran escala y distribución de una vacuna. Se debe mirar hacia las vacunas basadas en ácidos nucleicos como las vacunas de ARNm, debido a que son confiables para aplicaciones de respuesta rápida, inducen respuestas inmunes ampliamente protectoras y tienen procesos de manufactura rápidos y flexibles (Rodríguez, 2020). Las vacunas de ARNm mimetizan una infección viral al expresar antígenos de la vacuna in situ, lo que resulta en la inducción de respuestas inmune humoral y de LT CD8+. Adicionalmente, este tipo de vacunas pueden estimular la inmunidad innata, ya que pueden ser reconocidas por receptores, como TLR, que permiten la maduración de células presentadoras de antígenos encargados de mejorar la inmunidad adaptativa. Una ventaja de las vacunas de ARNm es que no generarán partículas infecciosas ni se integrarán al genoma de las células huésped. Una vez que se identifica el antígeno más inmunogénico del patógeno, se secuencian el gen, se sintetiza y se clona en un plásmido de ADN (Maruggi G, 2020).

Conclusiones

La pandemia por COVID 19 se diseminó a través de la transmisión humano-humano, y, aunque el virus identifica los receptores ACE2 en células epiteliales de varios órganos, es posible que existan aumentos de infecciones dependientes de anticuerpos (ADE). Este aspecto deberá ser considerado cuando se evalúen vacunas o se utilicen anticuerpos monoclonales.

La respuesta inmune es uno de los factores clave que condiciona la capacidad de respuesta de los infectados por SARS-CoV-2 y es claro que, en fases graves o con comorbilidades, esta respuesta suele disminuir, como lo evidencia la marcada linfopenia y la hiperinflamación. También ha sido evidente que la edad cumple un rol importante relacionado a la inmunosenescencia; sin embargo, entre los jóvenes las reinfecciones podrían agravar su enfermedad.

Actualmente existen vacunas contra la COVID-19; sin embargo, existen ensayos clínicos de seguridad y eficacia para fármacos y vacunas que son promisorios para tratar la COVID-19. La medida más efectiva para evitar la transmisión del SARS-CoV-2 ha sido el aislamiento social exhaustivo. El Ecuador ha sido un referente en la región acerca de la inmunización, el Gobierno ha hecho todo lo necesario y el personal de Salud ha trabajado arduamente para que los ciudadanos puedan estar inmunizados y de esta manera reducir

significativamente la pérdida de vidas. Aun cuando la inmunización ha sido parte principal para reanudar la normalidad este virus ha demostrado no dar tregua pues aunque haya inmunización este no garantiza la reinfección pero sí disminuye la gravedad de la enfermedad aún falta muchos estudios para dar a conocer si una persona puede desarrollar inmunidad total hacia este virus, lo que si se debe hacer es no bajar la guardia y tomar las medidas de seguridad que ayudan a evitar una posible reinfección, como la posibilidad de reactivación viral con tres categorías de factores de riesgo: estado de inmunidad del huésped, factores virológicos, tipo y grado de inmunosupresión.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido posible gracias a Dios por darnos las fuerzas necesarias, nuestra familia quien es nuestro soporte, nuestra querida docente quien ha sido la guía para culminar el presente artículo.

Referencias

- Carod, F. (2020). Complicaciones neurológicas por coronavirus y COVID-19. *Revista de Neurología* <https://doi.org/10.33588/rn.7009.2020179>.
- Cruz , M., Hernández , A., & Dorta, A. (2019). El nexo entre biología, respuesta inmune y clínica en la infección por *Toxoplasma gondii*. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*.
- Desforges , M. (2021). Coronavirus humanos y otros virus respiratorios: ¿patógenos oportunistas subestimados del sistema nervioso central? *Gaceta Medica Peruana* .
- Domínguez , N. (2021). Un defecto del sistema inmune es responsable del 20% de las muertes por covid. *Salud Pública* .
- Fernández, E. (2017). los mecanismos de defensa para la prevención/erradicación e intervenciones de futuro. *Revista Española de Salud Pública*. <https://dx.doi.org/10.4321/S1135-57272013000500003>.
- Gallenga , C. (2020). Inducción de citocinas proinflamatorias (IL-1 e IL-6) y pulmón inflamación por Coronavirus-19 (COVI-19 o SARS-CoV-2): estrategias antiinflamatorias. *Age Regul Homeostdoi: 10.23812/CONTI-E*.
- García , A. (2020). Revisión narrativa sobre la respuesta inmunitaria frente a coronavirus: descripción general, aplicabilidad para SARS-COV-2 e implicaciones terapéuticas. *Anales de Pediatría*.
- García B. (2018). La activa replicación viral, desregulación y respuestas antivirales. *Inmunosenescencia y Citomegalovirus*.
- Lozada, I., & Núñez , C. (2018). La enfermedad causada por el nuevo coronavirus (COVID-19). *312-319 10.17843/rpmesp.2020.372.5490*.

- Maruggi G. (2020). ARNm como transformativo Tecnología para el desarrollo de vacunas para el control de enfermedades infecciosas. *Mol Ther.* 10.1016/j.ymthe.2019.01.020, 757-772.
- Ministerio de Ciencia e Innovación de España. (2020). *Así reacciona el sistema inmunitario frente al nuevo coronavirus*. Obtenido de Ministerio de Ciencia e Innovación del Gobierno de España. 2020;08(05):20.:
<https://www.isciii.es/InformacionCiudadanos/DivulgacionCulturaCientifica/DivulgacionISCIII/Pagina>
- MINSA. (2020). *Centro Nacional de Epidemiología Prevención y Control de Enfermedades*. Obtenido de https://covid19.minsa.gob.pe/sala_situacional.asp
- OMS. (2022). *Enfermedades epidémicas - Casos acumulados sospechosos y confirmados de COVID-19 notificados por países y territorios de las Américas [Internet]*. OPS.org. Obtenido de Organización Mundial de la Salud: <https://ais.paho.org/hip/viz/COVID19Table.asp>
- Pawelec , G. (2018). El impacto de la infección por CMV en la supervivencia de humanos mayores. *Curr Opin Immunol*.
- Rodriguez , A. (2021). Disfunciones olfatorias y gustativas como presentación clínica de formas leves a moderadas de la enfermedad por coronavirus (COVID-19): un estudio europeo multicéntrico estudiar. *Eur Arch Otorrinolaringol*.
- Rodríguez, C. (2020). Factores del huésped/sistema inmunológico. *Inmunovirología e Inmunogenética Molecular*.
- Saavedra, D. (2017). Respuesta Inmunitaria: efectos de la edad sobre el sistema inmune. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*.
- Salao, E. (2020). Reinfección de COVID-19: Respuesta inmune y posibles causas. *RECIMUNDO*.[https://doi.org/10.26820/recimundo/4.\(4\).noviembre.2020.92-100](https://doi.org/10.26820/recimundo/4.(4).noviembre.2020.92-100).
- Soto, J. (2019). Conceptos y principios generales de inmunización. *Normas PAI*.
- Wang, Y. (2019). Hallazgos de COVID-19 asociados con el síndrome de dificultad respiratoria aguda. *Lanceta Respir Med*. doi: 10.1016/S2213-.