

Sistema inmune innato e infección por SARS-CoV-2. Revisión sistemática

Innate immune system and SARS-CoV-2 infection. Systematic review.

Elda María del Rocío Coutiño-Rodríguez

Instituto de Salud Pública, Facultad de Biología,
Universidad Veracruzana, Xalapa, Veracruz.

Recibido: 01-12-2022

Aceptado: 16-04-2023

Publicado: 21-08-2023

Correspondencia

Elda María del Rocío Coutiño Rodríguez
ecoutino@uv.mx

DOI: 10.29262/ram.v70i3.1200

ORCID

Elda María del Rocío Coutiño Rodríguez

0000-0003-1285-7151

Resumen

Debido a la infección por SARS-CoV-2, la respuesta no controlada ni regulada del sistema inmune innato puede provocar daño orgánico local y multisistémico, que es característico en pacientes que ingresan a los hospitales y fallecen por causa del virus. Este estudio revisa algunos de los factores implicados con los cuadros patológicos graves de la infección, principalmente en hombres, de artículos publicados entre 2010 y 2021, y libros especializados. La investigación muestra que la edad, el sexo, la raza y el grupo sanguíneo (específicamente el A), aunados a diversos factores (inmunosenescencia y comorbilidades), son decisivos en la gravedad de la enfermedad. Finalmente, se plantea que, aunque los hombres y mujeres tienen la misma probabilidad de padecer COVID-19, los hombres tienen mayor posibilidad de morir, puesto que poseen más receptores ACE2 en plasma, mayor actividad de esterasas, producen más citocinas proinflamatorias y responden diferente a las hormonas (la testosterona favorece más la respuesta inmune innata mientras que los estrógenos a la adaptativa) y a los efectos de los inhibidores de dopamina implicados en la respuesta inflamatoria. Además, los andrógenos regulan al receptor TMRSS e inducen metaloproteasas implicadas en procesos fibróticos y de adhesión.

Palabras clave: Inmunidad innata; COVID-19; SARS-CoV-2; infección.

Abstract

In the face of SARS-CoV-2 infection, an uncontrolled and unregulated response of the innate immune system can cause local and multisystem organ damage, which is characteristic of patients admitted to hospitals and who die from this virus. See some of the factors involved in the severe pathological pictures of this infection, mainly in men, in articles published between 2010 and 2021 and specialized books. Research shows that age, gender, race, and blood group (specifically A), coupled with factors such as immunosenescence and comorbidities, are crucial in the severity of the disease. Finally, it is suggested that, although men and women have the same probability of becoming ill with COVID-19, men are more likely to die because they have more ACE2 receptors in plasma, greater esterase activity, produce more proinflammatory cytokines, and respond differently to hormones (testosterone favors the innate immune response more while estrogens favor the adaptive one) and to the effects of dopamine inhibitors, involved in the inflammatory response. In addition, androgen hormones regulate the TMRSS receptor and induce metalloproteases involved in adhesion and fibrotic processes.

Key words: Innate immunity; COVID-19; SARS-CoV-2; Infection.

INTRODUCCIÓN

La COVID-19 es una infección respiratoria aguda causada por el coronavirus SARS-CoV-2, que inició en 2019 en Wuhan, China, y se propagó rápidamente por todo el mundo. Después de dos años y medio de pandemia se han confirmado más de 663 millones de casos y 6.7 millones de muertes.¹ Esta epidemia representa el tercer brote serio en menos de 20 años, seguido del SARS y MERS.

Los coronavirus se asocian con 15% de las gripes comunes y expresan diversos síntomas que pueden llevar a la muerte. Son virus ARN y se caracterizan por tener, en su cápside, una serie de glicoproteínas en forma de espículas que permiten la entrada e invasión del huésped para infectarlo; estas glicoproteínas han sido la clave para la elaboración de las vacunas.²

Durante la pandemia, el virus ha mutado y originado las variantes: alfa, beta, gama, delta, ómicron, pasando por lambda y mu, aunque estas últimas no se propagaron como las demás.³ En este periodo fallecieron cerca del 2% de los pacientes hospitalizados por COVID-19 que manifestaron síntomas graves. Se detectó que la población vulnerable se compone de personas mayores de 60 años y los que tienen comorbilidades: hipertensión arterial, diabetes, obesidad, entre otros factores asociados con procesos inflamatorios. La gravedad de la enfermedad también se relaciona con deficiencias genéticas, principalmente del sistema inmune. No obstante, se destaca que la tasa de mortalidad ha sido mayor en hombres (más del 80%).⁴

METODOLOGÍA

Se llevó a cabo la revisión sistemática de la información disponible acerca de la respuesta del sistema inmune innato en pacientes con cuadros patológicos graves durante la infección por COVID-19, para indagar los factores implicados, principalmente en hombres. Se utilizaron las bases de datos de PubMed, SciELO, Biomed Central, Free Medical Journals, LILACS, Redalyc, Inbiomed y Dialnet, para buscar artículos publicados en el periodo 2010-2021. Se implementaron términos DeCs y MeSH para la validación de las palabras clave: SARS-CoV-2, COVID-19, respuesta inmune, inmunotoxicidad, cuadros graves. Se seleccionaron artículos de libre acceso representativos, que permitieran apoyar la función del sistema inmune innato en los cuadros graves de COVID-19.

Criterios de inclusión: artículos disponibles con elegibilidad y fuentes de evidencias científicas, relacionados con los temas a desarrollar. *Criterios de exclusión:* artículos que estuvieran enfocados en el área molecular de los componentes implicados en la respuesta a la infección.

Sistema inmune y SARS-CoV-2

Los organismos han desarrollado complejos mecanismos de defensa, como el sistema inmune, para hacer frente a otros microorganismos que los afectan perjudicialmente, adaptarse con rapidez y sobrevivir. El sistema inmune se constituye como una maquinaria de intrincados procesos bioquímicos y de contacto entre células para detectar y eliminar diferentes patógenos que amenazan la vida del hospedador.⁵ El sistema inmune se conforma de dos respuestas: 1) innata (inespecífica) y 2) adquirida o adaptativa (específica).⁶

La inmunidad innata es la primera línea de defensa del huésped contra los patógenos. Se trata de una respuesta *in situ* en la que participa el sistema endotelial para evitar que un microbio o antígeno se establezca, por lo que impide su entrada al cuerpo y previene la infección. Es inmediata porque funciona durante las primeras horas en la captación de microbios en los epitelios: las células fagocíticas, macrófagos, células dendríticas (CD), neutrófilos y mastocitos del huésped reconocen, a través de receptores de reconocimiento de patrones (PRR), a los patrones moleculares (PAMPs) expresados por una amplia variedad de microbios; esto induce la liberación de citocinas y desencadena la fase inflamatoria con fiebre, que primero es local y luego sistémica, para provocar la respuesta adaptativa. Esta fase no requiere de un periodo de inducción y sus componentes son genéticamente codificados.

Las células activadas del sistema inmune innato viajan a los ganglios linfáticos y con el apoyo de las células dendríticas se inicia la respuesta inmune adaptativa, que implica la participación de los linfocitos para eliminar o neutralizar el antígeno en los microbios. En casos de daño grave, las células del sistema inmune adaptativo viajarán al tejido afectado para atacar al invasor.

La inmunidad adaptativa se activa por algún microorganismo o antígeno específico, y combate la infección mediante dos estrategias: 1) inmunidad celular e 2)

inmunidad humoral; este proceso es lento (requiere alrededor de 15 días para ser inducida) y mediado por anticuerpos específicos generados por recombinación genética. Se trata de una respuesta óptima por antígenos a los que se expuso previamente el organismo porque posee memoria, es clonal y responde específicamente a diversos antígenos. Es antígeno-dependiente y requiere de inducción previa, por lo tanto, confiere inmunidad por subsecuentes exposiciones al microorganismo; este es el principio base de las vacunas.

Ambas respuestas del sistema inmune protegen al individuo de microorganismos y moléculas peligrosas; sin embargo, la respuesta innata o adaptativa no controlada ni regulada puede provocar daño orgánico local, incluso multisistémico. En el caso específico de la segunda, puede generar inmunosupresión, inmunostimulación y autoinmunidad, como ha sucedido en algunos pacientes infectados por COVID-19, cuyas manifestaciones patológicas del sistema inmune innato han provocado que ingresen a los hospitales y fallezcan por la infección.^{7,8,9,10}

El sistema inmune es regulado por factores genéticos (edad, sexo, raza, grupo sanguíneo), nutricionales (estados fisiopatológicos) y ambientales, principalmente por la exposición a microorganismos o antígenos que ocasionan un proceso infeccioso.¹¹ El 10% de los pacientes que han padecido COVID-19 grave, algunos de ellos jóvenes y sanos, tienen anticuerpos erróneos neutralizantes o autoanticuerpos, principalmente, en la primera línea de defensa de IFN tipo 1;¹² y menos del 3.5% muestran mutaciones genéticas que impiden la respuesta inmunitaria correcta. La coexistencia de causas genéticas e inmunológicas agrava la COVID-19 al bloquear una importante vía de respuesta contra el virus.¹³

Los pacientes con títulos de anticuerpos contra coronavirus estacionales previos tuvieron una enfermedad más leve,¹⁴ y los que tuvieron enfermedad grave desarrollaron anticuerpos neutralizantes contra SARS-CoV-2. Además, el nivel de neutralización de los anticuerpos *in vitro* es altamente predictivo de la protección inmunológica contra SARS-CoV-2.¹⁵ Sumado a ello, los sujetos con procesos alérgicos (asma), padecimientos asociados con aumento de la activación y de mastocitos en los pulmones tienen bajo riesgo de padecer COVID-19.^{14,16,17}

Los marcadores de la infección relacionados con la inmunidad innata se asociaron con aumento de la producción de leucocitos, neutrófilos, proteína C reactiva (PCR), procalcitonina, ferritina, mientras que las concentraciones de IL-6, IL-10, IL-18, TNF- α y del receptor de la IL-2R se relacionaron con marcadores de los cuadros graves de COVID-19 y disminución de glóbulos blancos.¹⁸

SARS-CoV-2 y vías de entrada

El SARS-CoV-2 ingresa al epitelio nasal respiratorio de una persona sana por medio de gotículas que esparce un individuo enfermo al hablar, toser, cantar o estornudar. Acceden por las mucosas de los pulmones, ojos y boca.^{19,20} La dosis acumulada de inóculo viral y las condiciones generales del individuo tienen repercusión en cómo será el enfrentamiento con el sistema inmune,⁸ así como en la gravedad de la respuesta y de la enfermedad. Los mecanismos de transmisión pueden ser por: 1) contacto persona a persona, 2) aerosoles y 3) toser.

En las ciudades donde la población convive en sitios cerrados existe mayor riesgo de contagio, que se suma al de lugares concurridos, donde las exposiciones prolongadas aumentan la probabilidad de contraer la infección. Por ello, para prevenir la transmisión han sido favorables las medidas no farmacológicas (lavado de manos, distanciamiento social, confinamiento, cubrebocas), así como convivir en lugares abiertos y ventilados.^{21,22} Igualmente, los estudios de cohorte muestran menos riesgo de padecer COVID-19 al usar lentes como medida de protección.^{19,20}

La edad, sexo, raza, grupo sanguíneo, inmunosenescencia y comorbilidades (obesidad, diabetes *mellitus* tipo 2 e hipertensión arterial) tienen participación importante en los cuadros graves de SARS-CoV-2,²³ debido a los procesos inflamatorios exacerbados.^{24,25,26}

Se estima que el porcentaje de mortalidad por COVID-19 varía del 10 al 14.8%. A la vez, los grupos de riesgo con elevada tasa de mortalidad corresponden a personas con enfermedades cardiovasculares (10.5%), diabetes (7.3%), enfermedades pulmonares crónicas (6.3%), hipertensión arterial (6%) y cáncer (5.6%).²⁷ Mientras que los cuadros más graves sucedieron en hombres (73%) y en personas mayores de 60 años.²³ Alrededor del 15% de los afectados tuvo

enfermedad grave y potencialmente mortal asociada con el síndrome de hiperinflamación, parecido al síndrome de activación de macrófagos (MAS), que puede provocar la muerte.⁸

Mecanismos de entrada del SARS-CoV-2 y vías de señalización

Un mecanismo clave del SARS-CoV-2 para ingresar en las células y facilitar su transmisión e infección es la unión con el receptor mediante la glicoproteína S, presente en forma de espículas. Sin embargo, la glicoproteína requiere la activación proteolítica por proteasas S de la célula huésped, sobre todo las proteínas transmembranales o TMPRSS. Este proceso tiene participación importante en la evolución de la infección, pues la glicoproteína S posee funciones de unión y fusión entre la membrana vírica y la del receptor; además, permite la liberación controlada del péptido de fusión en las membranas de las células diana y determina su activación proteolítica, asimismo es responsable del tropismo hacia las células del huésped.^{28,29,30} Los glicanos de esta glicoproteína juegan un papel importante en la patogenicidad, antigenicidad y respuesta inmune innata.^{31,32}

Las estrategias para la activación proteolítica de la glicoproteína son múltiples, por lo que existen diversas proteasas del huésped, como las catepsinas endosomales, proteasas de serina TMPRSS, que funcionan como correceptores, además de la furina, tripsina y endopeptidasa,²⁹ que rompen las glicoproteínas de la membrana viral favoreciendo su entrada. El receptor TMPRSS es regulado por andrógenos, que hace más sensibles a los hombres.³³

La unión del virus SARS-CoV-2 con las células ocurre a través del receptor ACE2 (enzima convertidora de angiotensina 2), y el receptor angiotensina renina (RAS) utiliza un dominio de unión al receptor (RBD) en la glicoproteína S, constituido por tirosina, fenilalanina, serina, asparagina y glutamina, susceptibles de mutaciones; esto induce diversas variantes, por ejemplo la africana (ómicron). Algunos coronavirus humanos endémicos se unen a residuos de N-acetil-9-O-acetil-sialósido localizados en las glicoproteínas y glicolípidos de la superficie de las células huésped. Los RBD de SARS-CoV-2 y SARS-CoVs tienen afinidad por el receptor ACE2, que se correlaciona con la propagación eficiente del SARS-CoV-2 entre humanos.^{31,34}

Un componente patogénico de los virus en la adhesión es la hemaglutinina (una glicoproteína inmunogénica), que permite entrar a las células a través del reconocimiento de residuos de ácido siálico o neuramínico Neu5 en el receptor celular, que tiene función importante en las infecciones. Otro componente es la enzima sialidasa o neuraminidasa, que degrada los residuos de Neu5Ac, importantes en la última etapa del ciclo de vida viral, pues su liberación de la célula infectada requiere la escisión de los Neu5s de la superficie de la célula huésped y de anticuerpos, jugando un papel decisivo en el control de la infección.³⁵ Las cepas pandémicas virulentas reconocen las diferentes formas de unión del Neu5 similares a las humanas.

La inhibición de esta enzima por análogos estructurales del Neu5Ac, como Tamiflu® y Zanamivir, fármacos prescritos como tratamiento de primera línea para la influenza, pueden indicarse en pacientes con SARS-CoV-2. Recientemente, Pfizer propuso un inhibidor de proteasas para su control.

Respecto al genoma del SARS-CoV-2, se tiene información de la síntesis de una hemaglutinina-esterasa que favorece la entrada y potencia su patogenicidad al romper las células por la actividad de la esterasa.⁷ Esto afecta a las células circulantes, induciendo necrosis y activando aún más el proceso inflamatorio, por lo que produce una respuesta sistémica, incluso antes de establecerse la infección.

El SARS-CoV, además de unirse con ACE2 en las células epiteliales,³⁴ se enlaza con otros receptores alternativos: CD209L (DC-SIGNR) y CDC26,^{36,37} y de tipo lectina que se encuentran en las células endoteliales, linfonodos, aparato gastrointestinal, etcétera (las células endoteliales desempeñan un papel fagocítico semejante al de los macrófagos y las células dendríticas).³⁸ Este es el caso de SigLec-1 en las células dendríticas, que puede mediar la adhesión y favorecer la patogénesis.³⁹

De igual forma el SARS-CoV entra a las células por macro y micropinocitosis, y por endocitosis mediada por receptores; luego es censado por los receptores internos tipo Toll (TLR), específicamente TLR3, TLR7 y TLR8, que se activan al estar en contacto con el ARN y, a su vez, activan la cascada de señalización de cinasas JAK, NF- κ B, MAPKS y el factor regulador de interferón 3 (IRF3; **Figura 1**),⁴⁰ induciendo los mecanismos de defensa antiviral

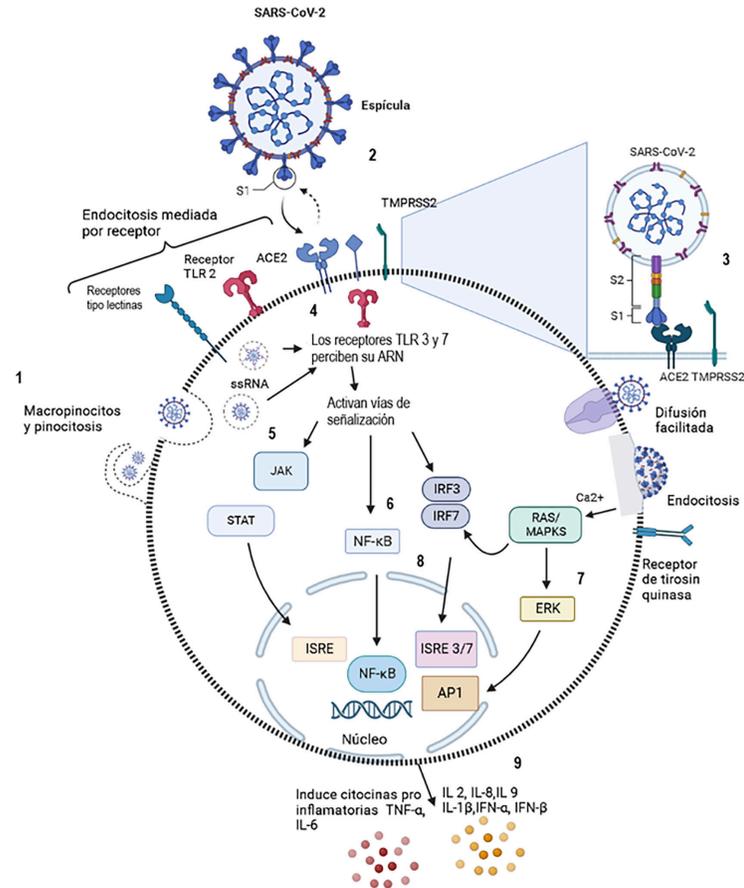


Figura 1. Mecanismos de entrada del virus. Se esquematizan de forma general los mecanismos que utilizan los virus para entrar a las células epiteliales, endoteliales y fibroblastos. 1) Mecanismos de reconocimiento y entrada (macro y micropinocitosis, difusión y endocitosis mediada por receptores) que activan la vía RAS. 2) Reconocimiento a través de Neu5 en el receptor celular. 3) Unión del virus al receptor ACE2 celular (enzima convertidora de angiotensina 2), mediante la glicoproteína S. 4) Detección por parte de los receptores internos TLR (TLR3, TLR7 y TLR9), que se activan al entrar en contacto con el ARN del virus. 5) Activación de la cascada de señalización de cinasas JAK que activan STAT y estimulan el factor ISRE. 6) Activación de la cascada de señalización de cinasas que activa el factor NF-κB. 7) Activación de la cascada de señalización de cinasas MAPKS a través de la vía RAS, que activa ERK y estimula el factor AP1. 8) Activación de la cascada de señalización de cinasas IRF-3 y 7 que estimulan el factor ISRE 3/7. 9) Inducción de citocinas proinflamatorias y de los mecanismos de defensa antiviral: TNF-α, IL-6 e interferones inflamatorios clase 1 y de citocinas proinflamatorias.

más importantes en la célula infectada: TNF-α, IL-6 e interferones inflamatorios de la clase 1/111.⁴¹

La inducción de IFN-3 requiere la participación de NF-κβ e IRF3, principalmente de c-jun/ATF,⁴² además de reguladores de la expresión génica de la inflamación y de la vía de muerte por apoptosis c-jun/(JNK). Igualmente, el SARS-CoV-2 activa mecanismos bioquímicos mediados por la vía JAK_STAT en los pulmones, favoreciendo la proliferación y transmisión de células virales. Esta vía, en conjunto con la JNK, pueden utilizarse para el control de la transmisión viral, como se ha sugerido en el síndrome de activación de macrófa-

gos y en la linfocitosis, asociados con enfermedades reumáticas.⁴³ El NF-κβ induce la expresión de metaloproteasas implicadas en procesos de pérdida de adhesión y algunas de estas se encuentran almacenadas en neutrófilos.⁴⁴

Células del sistema inmune y SARS-CoV-2

La adhesión celular es decisiva para la instalación y el desarrollo infeccioso. Las glicoproteínas de la membrana del microorganismo y los receptores en las células del huésped (selectinas e integrinas del sistema inmune) juegan un papel significativo, por lo que las

glicoproteínas de tipo lectinas pueden competir o neutralizar los sitios de contacto y evitar la infección de manera local, como lo hacen las proteínas de adhesión, IgA, IgG y otros componentes del sistema de complemento de la vía de la lectina.⁸

En cuanto a la inmunidad innata, las células fagocíticas localizadas en los epitelios son la primera línea de defensa en el combate de los procesos virales y el principal mecanismo para erradicar la infección. En pacientes infectados por SARS-CoV-2, los cuadros con mayor gravedad mostraron valores bajos de glóbulos blancos (leucopenia, eosinopenia y linfopenia), pero un aumento en los neutrófilos y plaquetas asociadas con otros mediadores bioquímicos y hematológicos.^{45,46} Estos valores fueron significativamente diferentes en los controles de albúmina, bilirrubina total, nitrógeno ureico, creatinina, mioglobina, troponina cardíaca, proteína C reactiva PCR e IL-6, entre otras.^{18,46,47} También se identificó elevada concentración de enzimas hepáticas y ferritina, ambas asociadas con cuadros agudos de inflamación.^{9,48,49,50}

Un marcador relacionado con la gravedad de la enfermedad es el incremento de los megacariocitos, debido a la producción de trombopoyetina en cuadros trombóticos.⁴⁷ Los estudios del perfil celular en biopsias de pacientes que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos reportaron mayor concentración de neutrófilos y células hematopoyéticas inmaduras.

En biopsias *postmortem* se encontró infiltración de macrófagos y monocitos en los pulmones, el corazón y la mucosa gastrointestinal. Esto indica una respuesta inmunitaria descontrolada. Se detectaron anticuerpos anti-glicosilfosfatidilinositol (GPI): un componente estructural de las membranas. En el 52% de los pacientes internados por COVID-19 se detectaron altas concentraciones de anticuerpos antifosfolípidos y de neutrófilos superactivados, responsables del daño celular. Esto implica que había neutrófilos extracelulares atrapados en los coágulos. Además, se registró un incremento en las plaquetas, lo que conlleva una enfermedad respiratoria grave y disminución del filtrado glomerular.^{13,44}

En suero y tejidos pulmonares de pacientes con COVID-19 hubo incremento de mediadores inflamatorios (IL-6), proteasas (triptasa) e histamina, secreta-

dos por la activación de mastocitos y eosinófilos, cuya participación es importante en procesos inflamatorios y alérgicos.^{17,51} Además, los síntomas derivados de su activación son los mismos que en pacientes con SARS-CoV-2, por ejemplo: tos, fiebre, disnea, diarrea, urticaria, hipotensión, entre otros. Probablemente la activación de los mastocitos contribuye a la gravedad de la infección; sin embargo, algunos estudios relacionados con asma alérgica (enfermedad asociada con aumento de activación de mastocitos en los pulmones) no han demostrado riesgo en pacientes graves con COVID-19.^{14,16,17} No obstante, las investigaciones en modelos de infección viral aguda demostraron que el anticuerpo monoclonal anti-Siglec-8 inhibe selectivamente a los mastocitos y disminuye la concentración de eosinófilos, lo que reduce la gravedad de la enfermedad; por tanto, estos anticuerpos pueden disminuir los cuadros inflamatorios exacerbados, como sucede en pacientes con COVID-19.¹⁷

Macrófagos, inflamación, fibrosis y SARS-CoV-2

La actividad excesiva de los macrófagos incrementa la concentración de citocinas proinflamatorias que, a su vez, inducen el fenotipo de un macrófago proinflamatorio y, consecuentemente, de un macrófago profibrótico. De manera paralela, las IL-1, IL-4, IL-13 y el factor de crecimiento transformante (TGF) regulan los procesos inflamatorios del macrófago y la diferenciación de células madre que, en conjunto con el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) inducen fibrosis (sustitución del tejido intersticial por colágeno), donde los fibroblastos y pericitos (células perivasculares y mesenquimales) participan cambiando su fenotipo al de un proceso fibrótico. La IL-6 se ha implicado en la patogenia de enfermedades fibróticas después de estimular la liberación de fibronectina y colágeno de los fibroblastos; asimismo, juega un papel importante en la transición de inflamación aguda a crónica.

Los casos graves de COVID-19 generaron un cuadro patológico de tipo endotelial, con vasculitis generalizada y trombosis arterial y vascular, con aumento de la coagulación. En consecuencia, los microcoágulos migraron y obstruyeron la circulación de las vías aéreas, e impidieron el intercambio gaseoso. Más del 50% de los casos graves mostraron trombosis y fibrosis pulmonar, que disminuyeron el intercambio gaseoso.⁵²

En los casos graves se indujo un estado proinflamatorio, similar al síndrome de activación de macrófagos, mediado por IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-18, IFN- γ y TNF- α , como si los monocitos o mastocitos estuvieran activados antes de la infección;⁵³ se indujo también la tormenta de citocinas por aumento de IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α e IL-12, que conduce a un estado fibrótico. El exceso de bradicinina (BK) generó vasculitis, trombosis y alteraciones endoteliales, que son características en los cuadros graves de SARS-CoV-2, produciendo sepsis por el aumento de IL-6 y TNF- α , entre otras citocinas que participan en la inmunopatología de los macrófagos: IL-1, IL-5 e IL-13 y TGF- β . Los pacientes que ingresaron a cuidados intensivos tuvieron concentraciones plasmáticas muy altas de IL-2, IL-7, IL-10, CSF-G, IP10, MCP1, MIP1A y TNF- α .^{23, 54, 55}

En infecciones virales que afectan al pulmón, la IL-1 induce inflamación tisular, fiebre y fibrosis, por lo que es una molécula importante en la inflamación local y sistémica. Por su parte, los macrófagos que activan el SARS-CoV-2 se relacionan directamente con la fibrosis, pues son los responsables de fagocitar los detritos que provienen de las células y los tejidos muertos (DAMP), y de esta forma evitan su unión con PRR y provocar inflamación. Este tipo de células migran atraídas por la IL-8, que se genera en el sitio de inflamación.⁵⁴ La IL-1 e IL-6 se relacionan con la fiebre y, junto con el factor de necrosis tumoral TNF- α , son componentes de la fase aguda y la sepsis, donde la IL-6 se asocia con efectos patológicos de inflamación y autoinmunidad.⁵⁶

La IL-6 y TGF- β son citocinas profibróticas que se producen en los macrófagos tipo 2 activados, y están implicados en la patogénesis de la fibrosis pulmonar y hepática, entre otras.^{57,58} Razón por la que en el tratamiento de pacientes con COVID-19 se ha sugerido prescribir Tocilizumab, un anticuerpo humanizado dirigido al receptor de la IL-6. Sin embargo, la afectación pulmonar grave también puede originarse por hiperinflamación, similar a la linfocitosis hemofagocítica (HLH), un síndrome provocado por una respuesta inadecuada del sistema inmune ante un desencadenante, que resulta en una reacción inflamatoria desproporcionada.⁵⁴

Componentes solubles del sistema de complemento e infección por SARS-CoV-2

El hígado secreta gran parte de las moléculas del sistema de complemento: enzimas y péptidos solubles que

coadyuvan a eliminar los microbios o las células que los contengan. La activación del complemento se produce a través de tres mecanismos: 1) vía clásica, que se apoya de anticuerpos; 2) vía alterna, que igualmente se apoya con anticuerpos u otros componentes que opsonizan a los microbios para ser fagocitados y en la citotoxicidad de las T CD8; y 3) vía de lectinas, donde las proteínas circulantes, como las ficolinas, reconocen las manosas de los PAMPs atrayendo a las células responsables de generar inflamación en los tejidos. Estas proteínas participan en la formación de poro en la membrana microbiana para lisis directa o en la opsonización para fagocitarlo y destruirlo, reclutando a neutrófilos y células *natural killer* (NK), lo que estimula la reacción inflamatoria por contracción y permeabilidad celular.

Las vías del complemento convergen en la citólisis por la convertasa C5a. Este paso es decisivo para generar un conjunto de proteínas que, unidas a la membrana de células externas (bacterias) o propias, ocasionan su lisis y desencadenan un proceso inflamatorio. Esto se conoce como complejo de ataque a la membrana por lisis osmótica (CAM). La C5 activa a los linfocitos y solubiliza el complejo Ag-Ac; entonces, estos inmunocomplejos estimulan al complemento y liberan los componentes C3 y C5, inductores de la quimiotaxis de neutrófilos y de la liberación de enzimas proteolíticas, afectando así la pared vascular y participando en el proceso de vasculitis que conduce a daño renal y anafilaxia.^{59,60}

La vasculitis mediada por linfocitos T se caracteriza por complejos de anticuerpos y vasos infiltrados en la pared. Los TH1, principalmente, son los responsables de la acumulación de macrófagos en el sitio de la infección, debido a la producción de interferón 2 γ (IFN- γ). La inflamación ocurre en el tejido que experimenta daño y previene que se propague la infección; esta inflamación se debe a la liberación de sustancias solubles mediadoras de la flogosis, como BK, prostaglandinas, histamina y serotonina, que producen diversas reacciones entre las que predomina el aumento de la permeabilidad de los vasos sanguíneos y dilatación. Otras sustancias que intervienen son el ácido hialurónico (HA), que está relacionado con la permeabilidad del sistema vascular y con los procesos alérgicos e inflamatorios; y componentes solubles como antitripsina, ferritina, fibrinógeno y alfa-2 macroglobulina.

El aumento del fibrinógeno parece ser responsable de los cuadros trombóticos graves en los casos de CO-

VID-19, al igual que la deficiencia de la proteína CD59 (unida al GPI), responsable de inhibir la formación del CAM en la etapa final de la cascada del complemento, cuando se une a los complejos C5b-8 y C5b-9 y, por tanto, evita la hemólisis. Esta deficiencia podría ser la causante de la manifestación trombótica.

Asimismo, la producción de trombopoyetina, debido a la respuesta de las citocinas proinflamatorias como IL-6 y el fenotipo hiperactivo que presentan las plaquetas en pacientes graves de COVID-19⁶¹ pueden contribuir al riesgo trombótico por hipercoagulación. Este proceso se ha identificado en biopsias *postmortem* que muestran trombosis generalizada en la vasculatura pulmonar y en otros órganos.⁵⁰

La acumulación masiva de bradicinina aumenta drásticamente la permeabilidad vascular, lo que genera fugas en los vasos sanguíneos y ocasiona que la enfermedad sea generalmente endotelial-vascular más que respiratoria; sin embargo, la COVID-19 tiene un efecto masivo en los pulmones debido a que los vasos sanguíneos comienzan a filtrarse por la tormenta de bradicinina. Los pulmones se llenan de fluidos y las células del sistema inmune se filtran causando inflamación exacerbada.⁶² También, en los casos de vasculitis por COVID-19 se han encontrado anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo, como sucede en las infecciones en los vasos, lo que resulta en daño renal.⁶⁰

La bradicinina se degrada con mayor afinidad por la enzima convertidora de angiotensina (ACE). Cuando la ACE es baja, el sistema vasopresor se inclina hacia un eje hipotensivo dirigido por la bradicinina, cuyo papel en la presión y homeostasis de fluidos es sustancial en la respuesta inflamatoria después de una lesión, porque funciona para inducir dolor al estimular al receptor BDKRB1 por medio de la BK1-8; también promueve el reclutamiento de neutrófilos y aumento en la permeabilidad vascular. La BK1-8 es producida por la enzima carboxipeptidasa N (CPN1).⁶³

El receptor ACE2 se localiza en las células del aparato digestivo, riñón, corazón y, en menor medida, en las células alveolares tipo 2; regula la presión sanguínea, disminuyéndola. ACE se encuentra normalmente en el endotelio y en los pulmones, y regula de forma opuesta la ACE2 mediante la degradación de bradicinina. Sus concentraciones controlan la presión arterial y otros as-

pectos circulatorios regulados por el sistema receptor de angiotensina-renina, como las contracciones cardíacas. En los hospitales se ha detectado que uno de cada cinco pacientes graves por COVID-19 tienen daño cardíaco, por lo que posiblemente participen en el contenido de receptores ACE2, el sistema RAS y la bradicinina, al causar arritmias y disminución de la presión.

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, indicados para disminuir la presión, tienen un efecto similar al que produce el SARS-CoV-2 en el sistema receptor de angiotensina-renina, por el aumento de bradicinina. Los pacientes con hipertensión que reciben inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina manifiestan tos seca y fatiga, pérdida del olfato y del sabor, que son síntomas comunes en la COVID-19. Por ello, es probable que el aumento de la bradicinina tenga participación importante en la enfermedad.⁶³

El SARS-CoV-2 secuestra activamente los sistemas propios del cuerpo, engañándolos para que regulen positivamente los receptores ACE2, IFN e IL-6 en lugares en los que se expresan en concentraciones bajas (pulmones), donde se ha observado disminución de la enzima convertidora de angiotensina y aumento de ACE2, lo que incrementa, a su vez, las cifras de bradicinina.

La relación del SARS-CoV-2 con el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), a través de la ACE2, ha suscitado diferentes hipótesis de los efectos de los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (iSRAA); no obstante, no se han encontrado efectos de alto riesgo de infección ni que el curso de esta sea más agresivo.⁶⁴

Los pacientes con COVID-19 también son afectados por la producción de ácido hialurónico en los pulmones. Cuando este se combina con el líquido filtrado se produce un hidrogel que puede llenar los pulmones y causar insuficiencia respiratoria; por ello los ventiladores no son efectivos en el tratamiento de pacientes con cuadros graves que se encuentran en el área de cuidados intensivos.⁶²

Los genes del receptor de ácido hialurónico (HA) y la hialuronidasa soluble tienen regulación a la baja en pacientes con COVID-19, esto provoca un aumento de en el espacio broncoalveolar, que en combinación con

la hiperpermeabilidad causada por la bradisinina puede ser la causa del hidrogel viscoso, con repercusión negativa en el intercambio gaseoso.

Existe una correlación negativa entre la concentración de ácido hialurónico y el índice de oxigenación pulmonar; además, el contenido de ácido hialurónico asociado con trombosis pulmonar y opacidad identificada en los estudios radiológicos del pulmón, quizá es responsable de las extensas membranas hialinas detectadas en las biopsias de los pulmones de pacientes con COVID-19, extraídas durante la fase exudativa del daño alveolar difuso.⁶³

Citocinas o interleucinas e interferones del sistema inmune y SARS-CoV-2

Las citocinas son proteínas mediadoras del sistema inmune, cuya función es promover la comunicación entre las células y modificar sus funciones: migración, secreción, proliferación, muerte, inhibición e inducción. Sus efectos pueden ser locales o sistémicos, porque inducen una señal de alarma al activar el endotelio para atraer a otras células del sistema inmune adaptativo en la lucha contra el agente invasor.

Las células del sistema inmune innato secretan diversas citocinas de tipo inflamatorio: IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, TNF- α (por neutrófilos, macrófagos tipo 1); los IFN tipo 1 α y β inflamatorios (por neutrófilos y fibroblastos, respectivamente), y el IFN- γ (por macrófagos, células NK y células T activadas). Los interferones α , β y γ muestran actividad antiviral, mientras que el interferón γ estimula la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) y la producción de IgG en respuesta al reconocimiento de antígenos durante la respuesta adaptativa.⁶⁵

El IFN-1 inhibe la replicación viral y, con ayuda de células NK, lisa las células que se identifiquen como infectadas por un virus. Ambos son los mecanismos de defensa antiviral más importantes del sistema inmune innato.⁴¹ El IFN-1 es regulado por el factor nuclear de transcripción NF- $\kappa\beta$ y el IRF3.⁶⁶

El factor NF- $\kappa\beta$ regula diferentes funciones inmunes, induce la expresión de genes proinflamatorios (citocinas y quimiocinas), participa en la regulación de la supervivencia y activación y diferenciación de las células

inmunitarias innatas y las células T inflamatorias. Su disregulación contribuye a procesos patogénicos en diversas enfermedades inflamatorias.⁶⁷

La IL-6 se sintetiza en la etapa inicial de la inflamación en lesiones locales, desde donde se traslada al hígado a través de la sangre, seguida de una rápida inducción de proteínas de la fase aguda de la infección: como la PCR, proteína suero amiloide A (SAA), fibrinógeno y haptoglobulina. Esta interleucina tiene efecto pleiotrópico en la hematopoyesis, respuesta inmune e inflamación; promueve la maduración de megacariocitos y liberación de plaquetas, regula los transportadores de zinc y hierro, induce la maduración de las células CD4 y participa en la diferenciación, activación y proliferación de monocitos-macrófagos, linfocitos, células endoteliales, queratinocitos y fibroblastos asociados con procesos de reparación y cicatrización.⁵⁷ Es regulada negativamente por receptores activados por proliferadores peroxisomales alfa (PPAR α).⁵⁶

La homeostasis de las citocinas adecuadas, en un ambiente con abundantes mediadores antiinflamatorios (IL-10, IL-13, IL-4), activa los macrófagos tipo 2 y libera componentes de reparación; aumenta las metaloproteasas de tipo arginasas que promueven la remodelación de la matriz, la reparación del daño tisular y la cicatrización, e induce células productoras de anticuerpos neutralizantes, por lo que cede la infección.

Las citocinas de tipo bradisinina inducen la fuga de vasos sanguíneos a través de la ruptura de la barrera hematoencefálica, por lo que pueden ser responsables de algunos efectos neurológicos como: mareos, convulsiones, delirio y accidentes cerebrovasculares, que son comunes en los cuadros infecciosos. Algunos estudios de resonancia magnética de pacientes con COVID-19 en Francia evidenciaron vasos sanguíneos con fugas en el cerebro, que activaron las células gliales, indujeron inflamación y ocasionaron las manifestaciones neurológicas detectadas.⁶³

En pacientes con SARS-CoV-2, el control de la infección es mediado por los IFN-1 que inhiben la replicación y síntesis de proteína viral, inducen la degradación del ARN del virus, reprimen la expresión de genes y el ensamblaje de viriones, y disminuyen de forma general el metabolismo celular, lo que resulta en un estado antiviral de las células vecinas. El INF- α y la IL-6 regulan

positivamente el gen del receptor ACE2;⁶⁸ por tanto, el aumento de la enzima convertidora de angiotensina puede ser un factor de riesgo para la entrada del virus. Se ha reportado que la administración temprana de INF- α y β se asocia con reducción de la mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19, quizá debido a los mecanismos de regulación de los IFN-1 con los receptores de la enzima convertidora de angiotensina.^{66,69}

Algunos pacientes graves reportaron anticuerpos anti-IFN-1, lo que demuestra que la primera línea de defensa no fue funcional. Sin embargo, debe considerarse que los coronavirus cuentan con mecanismos que evitan que las células epiteliales infectadas produzcan IFN-1, evadiendo así al sistema inmune innato.⁴⁰ También se identificó que las células inmunológicas no producían IFN-1 en respuesta al SARS-CoV-2 y, gracias a los estudios realizados en la Universidad Rockefeller, se conoce que las células humanas con este tipo de mutaciones tienen mayor vulnerabilidad al virus, por lo que mueren más rápido y en mayor cantidad.⁷⁰

Las múltiples estrategias desarrolladas por los coronavirus para escapar de la detección inmune se asocian con la vía de IFN-I, lo que sugiere una función importante de la desregulación de la respuesta del IFN-I en la patogenicidad del COVID-19, quizás mediante la regulación de los receptores de la enzima convertidora de angiotensina,⁴¹ y en modelos experimentales de ratones infectados con SARS-CoV-1 se observó que la deficiente respuesta del IFN tipo 1 se correlaciona con enfermedad grave.⁷¹

La tormenta de citocinas (IL-8, IL-2R, IL-6, IL-10, IL-13, TNF- α , PCR) provoca disfunción de la coagulación, trombosis, fibrosis y sepsis en casos graves de COVID-19. La patología *postmortem* reveló necrosis tisular e infiltración de macrófagos y monocitos en el pulmón, corazón y mucosa gastrointestinal; esto sugiere una respuesta inmunitaria descontrolada.^{41,47}

La expresión de IL-6 es regulada por las vitaminas D y C, por la serotonina y el aumento de IFN- γ , favoreciendo la repuesta rápida en la eliminación del virus en su expresión retardada o deficiente. Los hombres responden de manera contraria a los efectos de los inhibidores de la dopamina, que en conjunto con la serotonina son degradadas por la monoaminoxidasa que se encuentra elevada en pacientes con COVID-19. La

disminución de serotonina altera la expresión de IL-6 e IFN- γ , y afecta la repuesta rápida en la eliminación del virus. Las concentraciones de serotonina y carboxipeptidasa se correlacionan con la PCR y los marcadores qSOFA.^{72, 73}

La producción de monoaminoxidasa se estimula por la dopamina, un neurotransmisor relacionado con sistemas de recompensa, como el consumo de drogas. En este caso, los hombres y las mujeres tienen respuesta contraria a los efectos de los inhibidores de dopamina, haciéndolos más susceptibles. La testosterona regula a la baja las concentraciones de IFN- γ , y de igual forma, las concentraciones de dopamina incrementan la producción de radicales libres y el estrés oxidativo, lo que genera mayor inflamación.

Ahora bien, una de las interleucinas que no ha sido ampliamente estudiada en los casos graves de COVID-19 es la IL-33, porque no se ha relacionado con la tormenta de citocinas^{41,48,74,75} ni con el síndrome de activación de macrófagos.⁵³ Sin embargo, es miembro de la familia de la IL-1 que se activa al inicio de la infección e induce una reacción inflamatoria dentro del tejido por respuesta al daño pulmonar; además, los estudios recientes de pacientes con cuadros graves de COVID-19 indican que esta citocina se correlaciona positivamente con la mayor parte de las citocinas proinflamatorias (IL-6, IL-12, TNF- α , IL-29),^{76, 77} predictoras de la gravedad de la enfermedad.^{18, 54, 56, 74-79} **Cuadro 1**

Activadores de la respuesta inmune y la infección por COVID-19

Las nanopartículas de plata coloidal, sílice y fulerenos de carbono a las que nos encontramos expuestos ingresan por fagocitosis, micro o macropinocitosis (como lo hacen los virus), activando las mismas vías de señalización, e inducen factores proinflamatorios: NF- $\kappa\beta$, AP1, IL-1 β , IL-6, IFN- γ , TNF- α e IgE,⁸⁰⁻⁸⁸ como sucede con el sistema inmune durante la infección por SARS-CoV-2. Se encontró un aumento significativo del 8% en la tasa de mortalidad por COVID-19 cuando existe aumento de 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de partículas ambientales en plasma, que están asociadas con problemas cardiovasculares.⁸⁹

La IL-1 induce la síntesis de cadenas ligeras κ ; en estudios recientes se detectó un aumento de estas ca-

Cuadro 1. Función de las citocinas proinflamatorias e interferones en pacientes con COVID-19 grave

Citocinas proinflamatorias	Fuentes que la secretan	Efecto biológico	Casos graves de COVID-19
IL-1 β	Macrófagos, células dendríticas, células endoteliales, fibroblastos y hepatocitos.	Funciona en el hígado y los linfocitos. Desencadena la inflamación para controlar la infección mediante la secreción de citocinas, la coagulación, la síntesis de proteínas de la fase aguda y fiebre.	Fiebre y aumento de proteínas de la fase aguda. Desencadena una tormenta de citocinas; no se asocia con cuadros de ingreso a la UCI. ^{54,76}
IL-2 y su receptor IL-2R	Linfocitos T	Estimula la liberación de IL-6 y aumenta el crecimiento de los linfocitos T y B.	La IL-2R-linfocitos es un marcador de pronóstico de cuadros severos y predicción del curso de la enfermedad. ^{18,80}
IL-6	Macrófagos, células endoteliales, células T y fibroblastos. Células dendríticas.	Funciona en el hígado y los linfocitos. Síntesis de proteínas de la fase aguda, estimulación de la proliferación de células B productoras de anticuerpos.	Efecto pleiotrópico. Inflamación pulmonar grave; pacientes en UCI. ⁷⁶ Daño renal, activación de proteínas de la fase aguda y anemia, regulada por vitaminas D, C y serotonina. La IL-6 regula positivamente al receptor ACE2. ^{81,82}
IL-18	Monocitos, macrófagos y células dendríticas.	Funciona en los linfocitos, macrófagos y células T indiferenciadas. Síntesis de IFN, activación de neutrófilos, células endoteliales y angiogénesis.	Daño hepático; marcador en COVID-19 grave. ⁸³
IL-8	Monocitos, macrófagos y fibroblastos.	Actúa en las células T indiferenciadas. Quimiotaxis y activación de neutrófilos, que son su principal blanco. Estimula la fagocitosis y promueve la angiogénesis. Desvía la respuesta a TH1.	La IL-8 se libera en la tormenta de citocinas y es un marcador de COVID-19 grave. ⁸⁰
IL-10	Linfocitos TH2.	Induce inmunosupresión.	Efecto pleiotrópico elevado en pacientes graves; algunos polimorfismos están asociados con cuadros graves y son predictores de gravedad. ^{79,82} Activación del perfil de células TH.
IL-13	Células NK (humanos).	Tiene un papel fundamental en la activación del síndrome de activación de macrófagos. Induce la actividad de metaloproteasas e IgG.	Es un marcador de COVID-19 grave. Promueve el estado grave en ratones con COVID-19, deposición de HA e induce metaloproteasas relacionadas con la agresión de las células inflamatorias del parénquima asociado con alérgenos, también induce IgG. ⁷⁸

IL-33	Se expresa en el núcleo de células endoteliales y epiteliales pulmonares; se libera por infecciones.	Pertenece a la familia de la IL-1. Su actividad es similar a la de IL-1 e IL-18; participa en la inducción de la IL-13 e IL-6; también activa los mastocitos e induce la respuesta TH2 para secretar IL-5 e IL-13. Estimula la producción de proteínas de adhesión integrinas.	Es secretada por daño pulmonar e induce una respuesta inflamatoria dentro del tejido. Se relaciona con cuadros graves de COVID-19 y con citocinas proinflamatorias de cuadros severos: IL-1 β , IL-6, IL-12 TNF- α . ^{76,77}
IFN clase I IFN- β IFN- γ	Infecciones virales. Neutrófilos (IFN- β). Fibroblastos (IFN- γ). Macrófagos, células NK y linfocitos T activados.	Regula la respuesta innata. Actividad antiviral, antiproliferativa e inmunomoduladora.	Fiebre, diseminación, coagulación, fatiga, dolor de cabeza, alteraciones de la función hematopoyética, disminución de proteínas de fase aguda y desregulación asociada con la gravedad de la enfermedad. El IFN clase I es regulado por el factor nuclear de transcripción NF κ B y el IRF3. La deficiencia de IFN clase I se asocia con la gravedad de la enfermedad y el IFN- regula positivamente a los receptores ACE2. El IFN- β afecta la replicación viral.
IFN clase II IFN- γ	Células NK, linfocitos T, macrófagos y células dendríticas.	Actividad antiviral, antiproliferativa e inmunomoduladora.	Regulan la inmunidad adaptativa a través de la secreción de TH1 y son predictores de la fase aguda.
TNF- α	Macrófagos y monocitos. Es una adipocina o citocina.	Proteína transmembranal que se libera cuando se detecta una infección y alerta al sistema inmune mediante la estimulación de la inflamación; incrementa la actividad de las células N. funciona en el endotelio.	Fiebre, alteraciones en la función hematopoyética, diseminación intravascular, coagulación, daño hepático, hiperlipidemia y debilitamiento. Induce cambios en el endotelio.

UCI: unidad de cuidados intensivos; NK: natural killer; HA: ácido hialurónico; IRF3: factor regulador de interferón 3; ACE2: enzima convertidora de angiotensina 2.

denas en linfocitos humanos cultivados expuestos a nanopartículas de plata coloidal, proceso que fue más notorio en pacientes del grupo sanguíneo A.⁸⁴ Esto se considera inmunotoxicidad, porque los anticuerpos no estarían funcionando correctamente, debido a la ruptura de los iones plata coloidal en las uniones disulfuro entre las cadenas, incrementando las cadenas ligeras κ . Además, diversos estudios demuestran elevado riesgo y evolución a enfermedad grave por COVID-19 en pacientes del grupo sanguíneo A.⁹⁰ La plata coloidal en linfocitos cultivados indujeron la hemoxigenasa 1 (HO-1),⁸⁵ y la expresión aumentada de HO-1 se relacionó con cuadros graves de COVID-19 y bajo pronóstico de supervivencia.⁹¹

Este proceso genera un estado inmunológico susceptible para que la infección por SARS-CoV-2 sea grave, quizá porque las nanopartículas preactivan el sistema inmune innato, y al reactivarse por el SARS-CoV-2 se produce una reacción similar al síndrome de activación de macrófagos, vascular o pulmonar. Lo anterior induce la tormenta de citocinas observada en casos graves de SARS-CoV-2, incluso sin que la infección se

establezca, y favorece los procesos inflamatorios generalizados, además de provocar afectación endotelial, trombosis y vasculitis.

Puesto que los mastocitos tienen participación importante en la respuesta inmune a la infección por SARS-CoV-2 se induce la producción de diversos mediadores: histamina, bradicinina, serotonina, CPA3, fibrinógeno, que en conjunto con los neutrófilos originan la infección, ya sea grave o controlada. Sin embargo, las nanopartículas aumentan la concentración de IL-33,⁹² que tiene función importante en la respuesta de células TH2, macrófagos, mastocitos basófilos y eosinófilos, y promueve la patogenia de enfermedades relacionadas con células TH2.⁹³ La eosinofilia tiene función protectora en la mitigación de la gravedad de las enfermedades inflamatorias, como la COVID-19, a través de un mecanismo inhibitorio del marcador PCR.⁹⁴

Gravedad de la infección en hombres

Aunque la COVID-19 afecta de igual forma a pacientes de ambos géneros, suele ser más grave en hombres,

provocando incluso la muerte. Esto se debe, primeramente, a factores conductuales, biológicos, genéticos e inmunológicos.⁹⁵⁻⁹⁸ Uno de estos factores obedece a que los hombres poseen más receptores ACE2 en la circulación, que los hace más vulnerables al virus; además, probablemente tengan mayor actividad de esterasas, lo que coadyuva con la actividad patogénica de la hemaglutinina esterasa de la proteína S, que se une con el virus. Es posible la concentración de receptores ACE2 sea diferente en las células de la lengua, mucosa bucal y glándulas salivales, que son las vías de entrada del virus.⁹⁹

Incluso los hombres producen más citocinas proinflamatorias y responden diferente ante las hormonas; por ejemplo, la testosterona regula a la baja el IFN- γ repercutiendo en la respuesta adaptativa y afectando la secreción de IgG. Esto sugiere que, eventualmente, la concentración de testosterona juega un papel importante en la patogenia del virus, porque induce la producción de más células TH1, responsables de la acumulación de macrófagos en el sitio de la infección, y se asocian con la inmunidad citotóxica, mientras que los estrógenos estimulan la producción de células TH2 relacionadas con la inmunidad humoral, implicada con la autoinmunidad.¹⁰⁰

Los hombres responden de manera contraria a los efectos de los inhibidores de dopamina, que junto con la serotonina es degradada por la actividad de monoaminoxidasa, que se encuentra aumentada en pacientes con COVID-19. La disminución de serotonina altera la expresión de IL-6 y de IFN- γ , y afecta la respuesta rápida en la eliminación del virus.

Además, la regulación del receptor TMPRSS2 puede ser un factor de riesgo en los hombres debido a la producción de andrógenos, pues la inhibición de estos protege a los pacientes afectados por cáncer de próstata de las infecciones por SARS-CoV-2.³³

Por último, por cuestiones sociolaborales, es probable que los hombres estén más expuestos a las nanopartículas ambientales, que los hace vulnerables a sufrir cuadros inflamatorios graves e incrementa la probabilidad de morir por COVID-19.⁸⁹ Esto induce inmunotoxicidad, principalmente en quienes pertenecen al grupo sanguíneo A.^{84,90}

CONCLUSIÓN

La inmunidad innata es la primera línea de defensa para combatir las infecciones. Los marcadores relacionados aumentan la concentración de leucocitos, neutrófilos, PCR, procalcitonina y ferritina, mientras que las concentraciones de IL-6, IL-18, IL-10, TNF- α , receptor de IL-2R y la disminución de los glóbulos blancos son marcadores asociados con cuadros graves por COVID-19,¹⁸ regulados por factores genéticos. De ahí que en los casos graves de COVID-19 el componente genético tenga papel importante, en el que coadyuvaron alteraciones metabólicas y factores ambientales, donde la desmodulación de esta inmunidad a nivel celular y de sus componentes (**Cuadro 1**) fue la responsable de los casos patológicos y graves de COVID-19, principalmente en los hombres. Con base en lo anterior, se requieren más estudios para determinar si las concentraciones de testosterona tienen participación importante en los cuadros graves, debido a que las hormonas desempeñan un rol primordial en el sistema inmune innato, al igual que la exposición a nanopartículas, y su participación en la inducción de IL-33, correlacionada con los casos graves de COVID-19 y diversas interleucinas proinflamatorias.⁷⁶

Para disminuir el riesgo de enfermedad grave, el fortalecimiento del sistema inmune innato debe ser principalmente preventivo, a través de medidas higiénicas y nutrición enfocadas en reducir el contagio y el daño ocasionado cuando se instala la infección. Entre las medidas nutricionales se encuentra el consumo de vitamina D (funciona como endotelina)¹⁰¹ y C (inhibe la IL-6), betacarotenos y antioxidantes con abundante fuente de taninos (hojas de guayaba y frutos rojos), además de resveratrol y lectinas presentes en alimentos, que reconozcan a los azúcares que participan en la adhesión o aglutinando a los microbios, o neutralicen su RBD, compitan por el receptor en las células huésped o modulen el sistema inmune innato por la vía del complemento de las lectinas.

Agradecimientos

Al doctor Jaime Morales Romero, investigador de la Universidad Veracruzana, por sus comentarios y crítica; al doctor Martín Bedolla Barajas, investigador del Hospital Civil de Guadalajara, por la invitación para

esta publicación y al biólogo Esteban Silverio Moreno por su apoyo en la figura.

REFERENCIAS

- Mathieu E, Ritchie H, Rodés-Guirao L, Appel C, et al. Coronavirus (COVID-19) Cases [Internet]. 2020; Reino Unido. <https://ourworldindata.org/covid-cases#citation>
- Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2019; 17: 181-192. DOI: 10.1038/s41579-018-0118-9
- Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades [Internet]. Atlanta: Clasificaciones y definiciones de las variantes del SARS-CoV-2; 2022. COVID-19 <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-classifications.html>
- Organización Mundial de la Salud [Internet]. Información básica sobre el COVID-19; 2021. Preguntas y respuestas. <https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-covid-19>
- Larsen A, Rambeaud M. Conceptos en inmunología. Generalidades. En: Moredo, F, Larsen, A, Stanchi, N, coordinadores. Patogenicidad microbiana en medicina veterinaria. Buenos Aires: Editorial de la Universidad de La Plata-Universidad Nacional de La Plata; 2019:30-77.
- Brooks GF, Carrol KC, Butel JS, et al. Inmunología. En Microbiología médica, Jawetz, Melnick y Adelberg. 25ª ed. México: McGraw-Hill Educación-Lange; 2001: 121-144.
- Accinelli R, Zhang C, Ju J, et al. COVID-19: la pandemia por el nuevo virus SARS-CoV-2. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 2020; 37: 302-11. DOI: 10.17843/rpmesp.2020.372.5411
- Espinosa F. Inmunopatología de la infección por virus SARS-CoV-2. *Acta Pediatr Mex* 2020; 41: S42-S50.
- Huang S, Wang J, Liu F, et al. COVID-19 patients with hypertension have more severe disease: a multicenter retrospective observational study. *Hypertens Res* 2020; 43: 824-831. DOI: 10.1038/s41440-020-0485-2
- Marsán V, Casado I, Hernández E. Respuesta inmune adaptativa en la infección por SARS-CoV-2. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2020; 36: 1-11.
- Ayala VS, Landa A. Anticuerpos: sus propiedades, aplicaciones y perspectivas. *Med UIS* 2007; 20. <https://revistas.uis.edu.co/index.php/revistamedicasuis/article/view/1988>
- González D. Covid-19: Más del 10 % de pacientes tienen autoanticuerpos que atacan al sistema inmune. *Gaceta Médica*; 2020. <https://gacetamedica.com/investigacion/covid-19-mas-del-10-de-pacientes-tienen-autoanticuerpos-que-atacan-al-sistema-inmune/>
- Zuo Y, Estes SK, Ali RA, et al. Prothrombotic autoantibodies in serum from patients hospitalized with COVID-19. *Sci Transl Med* 2020; 12: 570.
- Guzmán O, Guardado K, Varela M, et al. Potential protection of pre-existent antibodies to human coronavirus 229E on COVID-19 severity. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18: 9058. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph18179058>
- Khoury DS, Cromer D, Reynaldi A, et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med* 2021; 27: 1205-1211. DOI: 10.1038/s41591-021-01377-8
- Morales J, Bedolla M. Asthma is not a risk factor for severity of SARS-CoV-2 infection in the Mexican population. *J Asthma* 2022. DOI: <https://doi.org/10.1080/02770903.2021.2010745>
- Gebremeskel S, Schanin J, Coyle KM, et al. Mast cell and eosinophil activation are associated with COVID-19 and TLR-mediated viral inflammation: implications for an anti-siglec-8 antibody. *Front Immunol* 2021; 12. DOI: 10.3389/fimmu.2021.650331
- Hou H, Zhang B, Huang H, et al. Using IL-2R/lymphocytes for predicting the clinical progression of patients with COVID-19. *Clin Exp Immunol* 2020; 201: 76-84. DOI: 10.1111/cei.13450
- Lehrer S, Rheinstein P. Eyeglasses reduce risk of COVID-19 infection. *In Vivo* 2021; 35: 1581-1582. DOI: 10.21873/invivo.12414
- Zeng W, Wang X, Li J, et al. Association of daily wear of eyeglasses with susceptibility to coronavirus disease 2019 infection. *JAMA Ophthalmol* 2020; 138: 1196-1199. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2020.3906
- Brauner J, Mindermann S, Sharma, M et al. Inferring the effectiveness of government interventions against COVID-19. *Sci* 2020; 371.
- Davies NG, Kucharski AJ, Eggo RM, et al. Effects of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 cases, deaths, and demand for hospital services in the UK: a modelling study. *Lancet Public Health* 2020; 5. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(20\)30133-X](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(20)30133-X)
- Huang, C, Wang, Y, Li, X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* 2020; 323: 2052-2059. DOI: 10.1001/jama.2020.6775
- Pawelec G. Aging as an inflammatory disease and possible reversal strategies. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 145: 1355-56. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.02.022
- Pietrobon AJ, Teixeira F, Sato MN. Inmunosenescence and inflammaging: Risk factors of severe COVID-19 in older people. *Front Immunol* 2020; 11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.579220>



27. Figueroa JF, Salas DA, Cabrera JS, et al. COVID-19 y enfermedad cardiovascular. *Rev Colomb Cardiol* 2020; 27 (3): 166-174. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2020.04.004>
28. Li F. Structure, function, and evolution of coronavirus spike proteins. *Annu Rev Virol* 2016; 3: 237-261. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-virology-110615-042301>
29. Millet J, Whittaker G. Host cell proteases: critical determinants of coronavirus tropism and pathogenesis. *Virus Res* 2015; 202: 120-134. DOI: 10.1016/j.virusres.2014.11.021
30. Zhu Z, Zhang Z, Chen W, et al. Predicting the receptor-binding domain usage of the coronavirus based on kmer frequency on spike protein. *Infect Genet Evol* 2018; 61: 183-184. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2018.03.028>
31. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, et al. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell* 2020; 181: 281-292. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.058
32. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, et al. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Sci* 2020; 367: 1444-1448.
33. Montopoli M, Zumerle S, Vettor R, et al. Androgen-deprivation therapies for prostate cancer and risk of infection by SARS-CoV-2: a population-based study (n = 4532). *Ann Oncol* 2020; 31: 1040-1045. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.04.479
34. Prabakaran P, Xiaodong X, Dimitrov D. A model of the ACE2 structure and function as a SARS-CoV receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 314: 235-241.
35. Collado VM, Porras R, Cutuli MT, et al. El sistema inmune innato I: sus mecanismos. *Rev Complut Cienc Vet* 2008; 2: 1-16.
36. Wu A, Peng Y, Huang B, et al. Genome composition and divergence of the novel coronavirus (2019-nCoV) originating in China. *Cell Host Microbe* 2020; 27: 325-328. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.02.001>
37. Yang Y, Peng F, Wang R, et al. The deadly coronaviruses: The 2003 SARS pandemic and the 2020 novel coronavirus epidemic in China. *J Autoimmun* 2020; 109. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102434>
38. Bashirova A, Geijtenbeek T, van Duijnhoven G, et al. A dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule 3-grabbing nonintegrin (DC-SIGN)-related protein is highly expressed on human liver sinusoidal endothelial cells and promotes HIV-1 infection. *J Exp Med* 2020; 193 (6): 671-678. DOI: 10.1084/jem.193.6.671
39. Perez-Zsolt D, Muñoz-Basagoiti J, Rondon J, et al. SARS-CoV-2 interaction with Siglec-1 mediates trans-infection by dendritic cells. *Cell Mol Immunol* 2021; 8: 2676-2678. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41423-021-00794-6>
40. Suárez A, Villegas C. Características y especialización de la respuesta inmunitaria en la COVID-19. *Rev Fac Med* 2020; 63: 1-12. DOI: <http://doi.org/10.22201/fm.24484865e.2020.63.4.02>
41. Vabret N, Britton G, Gruber C, et al. Immunology of COVID-19: current state of the science. *Immun* 2020; 52: 910-941. DOI: 10.1016/j.immuni.2020.05.002
42. Singh Y, Gupta G, Satija S, et al. COVID-19 transmission through host cell directed network of GPCR. *Drug Dev Res.* 2020; 81: 647-649. DOI: 10.1002/ddr.21674
43. Mendoza C, García M, Munguía P, et al. Opciones terapéuticas en el manejo de la COVID-19 grave: una perspectiva de reumatología. *Reumatol Clin* 2021; 17: 431-436. DOI: 10.1016/j.reuma.2020.05.002
44. Cascales M, Álvarez-Gómez JA. Metaloproteinasas, matriz extracelular y cáncer. *An R Acad Nac Farm* 2010; 76: 59-84.
45. Villa MI, López E. Alteraciones hematológicas en COVID-19. *N* 2020; 18 (35): 73-77.
46. Ruan Q, Yang K, Wang W, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 2020; 46: 846-848. DOI: 10.1007/s00134-020-05991-x
47. Qu R, Ling Y, Zhang YH, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *J Med Virol* 2020; 92: 1533-1541. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.25767>
48. Cheng L, Li H, Li L, et al. Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Clin Lab Anal* 2020; 34. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcla.23618>
49. Fan BE, Chong V, Chan S, et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am J Hematol* 2020; 95: E131-E134.
50. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, et al. Clinical characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med* 2020; 382: 2372-2374. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2010419>
51. Giannetti MP, Weller E, Alvarez-Twose I, et al. COVID-19 infection in patients with mast cell disorders including mastocytosis does not impact mast cell activation symptoms. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9: 2083-2086. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.02.023
52. Yugueros, X. Thrombosis are one of the main complications associated with Covid-19 [Internet]. *Clínica Barcelona Hospital Universitari. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer*; 2020 [citado el 23 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.clinicbarcelona.org/en/news/thrombosis-are-one-of-the-main-complications-associated-with-covid-19>
53. Merad, M, Martin, JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol* 2020; 20: 355-362. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0331-4>

54. Parra V, Flórez C, Romero C. Induction of “Cytokine storm” in patients infected with SARS-CoV-2 and development of COVID-19. Does the gastrointestinal tract any relation in severity? *Rev Colomb Gastroenterol* 2020; 35: 21-29. DOI: <https://doi.org/10.22516/25007440.539>
55. Pastrian G. Bases genéticas y moleculares del COVID-19 (SARS-CoV-2). Mecanismos de patogénesis y de respuesta inmune. *Int J Odontostomat* 2020; 14 (3): 331-337.
56. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2014; 6. DOI: [10.1101/cshperspect.a016295](https://doi.org/10.1101/cshperspect.a016295)
57. Johnson BZ, Stevenson AW, Prêle CM, et al. The role of IL-6 in skin fibrosis and cutaneous wound healing. *Biomed* 2020; 8: 101. DOI: [10.3390/biomedicines8050101](https://doi.org/10.3390/biomedicines8050101)
58. Choy E, Rose S. Interleukin-6 as a multifunctional regulator: inflammation, immune response, and fibrosis. *J Scleroderma Relat Disord* 2017; 2: S1-S5. DOI: [10.5301/jsrd.5000265](https://doi.org/10.5301/jsrd.5000265)
59. Alegre V. Vasculitis. Resumen de clase [Internet]. Universitat de València; sf <https://www.uv.es/derma/CLindex/CLvasculitis/CLvasculitis.html>
60. Flores L. El sistema del complemento en la patogenia de las vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo. *Reumatol Clin* 2011; 7S18-S21.
61. Behrens K, Alexander WS. Cytokine control of megakaryopoiesis. *Growth Factors* 2018; 36: 89-103. DOI: [10.1080/08977194.2018.1498487](https://doi.org/10.1080/08977194.2018.1498487)
62. Smith TA. Supercomputer analyzed Covid-19 and an interesting new theory has emerged. *Elemental-Medium*; 2020. <https://elemental.medium.com/a-supercomputer-analyzed-covid-19-and-an-interesting-new-theory-has-emerged-31cb8eba9d63>
63. Garvin MR, Alvarez C, Miller JI, et al. A mechanistic model and therapeutic interventions for COVID-19 involving a RAS-mediated bradykinin storm. *Elife* 2020; 9. DOI: <https://doi.org/10.7554/eLife.59177>
64. Caravaca P, Morán L, García M, et al. Sistema renina-angiotensina-aldosterona y COVID19. Implicaciones clínicas. *Rev Esp Cardiol* 2020; 20: 27-32.
65. Takaoka A, Yanai H. Interferon signalling network in innate defence. *Cell Microbiol*; 2006; 8: 907-922. DOI: [10.1111/j.1462-5822.2006.00716.x](https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2006.00716.x)
66. Randall RE, Goodbourn S. Interferons and viruses: an interplay between induction, signalling, antiviral responses and virus countermeasures. *J Gen Virol* 2008; 89: 1-47. DOI: [10.1099/vir.0.83391-0](https://doi.org/10.1099/vir.0.83391-0)
67. Liu T, Zhang L, Joo D. NF-κB signaling in inflammation. *Signal Transduct Target Therapy* 2017;2. DOI: <https://doi.org/10.1038/sigtrans.2017.23>
68. Mokuda S, Tokunaga T, Masumoto J, et al. Angiotensin-converting enzymes 2, a SARS-CoV-2 receptor, is upregulated by interleukin 6 through STAT3 signaling in synovial tissues. *J Rheumatol* 2020; 47: 1595-1597. DOI: <https://doi.org/10.3899/jrheum.200547>
69. Wang N, Zhan Y, Zhu L et al. Retrospective multicenter cohort study shows early interferon therapy is associated with favorable clinical responses in COVID-19 Patients. *Cell Host Microbe* 2020; 28: 455-464. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.07.005>
70. Hospital Universitario La Paz. Científicos descubren la existencia de causas genéticas e inmunológicas de la COVID-19 grave; 2020. <https://www.comunidad.madrid/hospital/lapaz/noticia/cientificos-descubren-existencia-causas-geneticas-e-inmunitarias-covid-19-grave>
71. Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R. Dysregulated type I interferon and inflammatory monocyte-macrophage responses cause lethal pneumonia in SARS-CoV-infected mice. *Cell Host Microbe* 2016; 19 (2): 181-93. Doi: [10.1016/j.chom.2016.01.007](https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.01.007)
72. Soria-Castro R, Meneses-Preza Y, Rodríguez G, et al. Severe COVID-19 is marked by dysregulated serum levels of carboxypeptidase A3 and serotonin. *J Leukoc Biol* 2021; 110: 1-7. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/JLB.4HI0221-087R](https://doi.org/10.1002/JLB.4HI0221-087R)
73. Wang F, Nie J, Wang H. Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in COVID-19 pneumonia. *J Infect Dis* 2020; 221: 1762-69. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa15>
74. Sun X, Wang T, Cai D, et al. Cytokine storm intervention in the early stages of COVID-19 pneumonia. *Cytokine Growth Factor Rev* 2020; 53: 38-42. DOI: [10.1016/j.cytogfr.2020.04.002](https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.04.002)
75. Ahmed-Hassan H, Sisson B, Shukla RK, et al. Innate immune responses to highly pathogenic coronaviruses and other significant respiratory viral infections. *Front Immunol* 2020; 11: 1979. DOI: [10.3389/fimmu.2020.01979](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01979)
76. Markovic SS, Jovanovic M, Gajovic N, et al. IL 33 correlates with COVID-19 severity, radiographic and clinical finding. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 749569. DOI: [10.3389/fmed.2021.749569](https://doi.org/10.3389/fmed.2021.749569)
77. De Barayzarra S, Sotomayor C, Copioli JC, et al. IL-33: su rol en la inflamación en pacientes asmáticos. *AAIC* 2021; 52 (3): 98-108.
78. Donlan AN, Shuterland T, Marie C, et al. IL-13 is a driver of COVID-19 severity. *JCI Insight* 2021; 6: e150107. DOI: [10.1172/jci.insight.150107](https://doi.org/10.1172/jci.insight.150107)
79. Rizvi S, Rizvi SM, Raza ST, et al. Implication of single nucleotide polymorphisms in Interleukin-10 gene (rs1800896 and rs1800872) with severity of COVID-19. *Egypt J Med Hum Genet* 2022; 23: 145. DOI: <https://doi.org/10.1186/s43042-022-00344-3>

80. Ma A, Zhang L, Ye X, et al. High levels of circulating IL-8 and soluble IL-2R are associated with prolonged illness in patients with severe COVID-19. *Front Immunol* 2021; 12: 626235. DOI: 10.3389/fimmu.2021.626235
81. Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang H, et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med* 2020; 26: 1636-1643. DOI: 10.1038/s41591-020-1051-9
82. Sujan KD, Vishnupriyan K, Sharat D, et al. IL-6 and IL-10 as predictors of disease severity in COVID-19 patients: results from meta-analysis and regression. *Heliyon* 2021; 7: E06155. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e06155>
83. Satiş H, Özger HS, Aysert Yıldız P, et al. Prognostic value of interleukin-18 and its association with other inflammatory markers and disease severity in COVID-19. *Cytokine* 2021; 137: 155302. DOI: 10.1016/j.cyt.2020.155302
84. Cortés P, Regalado AL, Montero H, et al. Inducción de IgG's y cadenas ligeras kappa por plata coloidal en linfocitos de cultivo. *Rev Bio Cienc* 2021; 8: 81. DOI: <https://doi.org/10.15741/revbio.08.Suppl.e1172>
85. Coutiño, EM, Avila, LE. PSS334-Colloidal silver: induction of heme oxygenase 1 and its association with 8 isoprostanes. *Free Radic Biol Med* 2013; 65: S144-S145. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.10.759>
86. Coutiño, EM. Plata coloidal, xenobiótico, antígeno, y disruptor hormonal. *Rev Educ Bioquím* 2015; 34: 10-25.
87. Coutiño EM, Ávila L, Arroyo O. Las nanopartículas de plata: mecanismos de entrada, toxicidad y estrés oxidativo. *Rev Educ Bioquím* 2017; 36: 39-54. www.medigraphic.com/pdfs/revedubio/reb-2017/reb172b
88. Gómez DM, Urcuqui S, Hernández JC. Efecto inmunomodulador de nanopartículas usadas en nanomedicina. *Iatreia* 2016; 29: 445-457.
89. Wu X, Nethery R, Sabath M, et al. Exposure to air pollution and COVID-19 mortality in the United States a nationwide cross-sectional study. *MedRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.04.05.20054502>
90. Adams Y. Grupos sanguíneos en la susceptibilidad y gravedad de la COVID-19. *Rev Cub Hematol Hemoter* 2021; 37: 1-18.
91. Detsika M, Nikitopoulou I, Vassiliou AG, et al. Increase of HO-1 expression in critically ill COVID-19 patients is associated with poor prognosis and outcome. *Antioxid* 2022; 11: 1300. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox11071300>
92. Gómez D, Urcuqui S, Hernández J. Efecto inmunomodulador de nanopartículas usadas en nanomedicina. *Iatreia* 2016; 29: 445-457. DOI: 10.17533/udea.iatreia.v29n4a06
93. Miller AM. Role of IL-33 in inflammation and disease. *J Inflamm* 2011; 8 (1): 1-12.
94. Nair A, Soliman A, Al Masalamani M, et al. Clinical outcome of eosinophilia in patients with COVID-19: a controlled study. *Acta Biomed* 2020; 91 (4): e2020165. Doi: 10.23750/abm.v91i4.10564
95. Takahashi T, Iwasaki A. Sex differences in immune responses. *Sci* 2021; 371: 347-348. DOI: 10.1126/science.abe7199
96. Scully E, Haverfield J, Ursin R, et al. Considering how biological sex impacts immune responses and COVID-19 outcomes. *Nat Rev Immunol* 2020; 20: 442-447. DOI: 10.1038/s41577-020-0348-8
97. Bouman A, Jan Heineman M, Faas M. Sex hormones and the immune response in humans. *Hum Reprod Update* 2005; 11: 411-423. DOI:10.1093/humupd/dmi008
98. Sama I, Ravera A, Santema, B, et al. Circulating plasma concentrations of angiotensin-converting enzyme1 in men and woman with heart failure and effects of renin-angiotensin-aldosterone inhibitors. *Eur Heart J* 2020; 41. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa373>
99. Pastrian G. Presencia y expresión del receptor ACE2 (target de SARS-CoV-2) en tejidos humanos y cavidad oral. Posibles rutas de infección en órganos orales. *Int J Odontostomat* 2020; 14: 501-507.
100. Barañao RI. Hormonas sexuales y respuesta inmunológica. *Bio Review* 2009; 13 (8): 24-44.
101. Pérez JL, Casado E, Corral L, et al. COVID-19 y vitamina D. Documento de posición de la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM). *Rev Osteoporos Metab Miner* 2020; 12. DOI: <https://dx.doi.org/10.4321/s1889-836x2020000400009>