

Características y especialización de la respuesta inmunitaria en la COVID-19

Anamary Suárez Reyes^{a,b,*†}, Carlos Agustín Villegas Valverde^{a,b,c,‡}

Resumen

El brote de neumonía por coronavirus en Wuhan, China, devino en pandemia el 11 de marzo del 2020. Ha provocado casi 4 millones de casos confirmados en todo el mundo, con más de 270 mil muertes. El coronavirus es un virus ARN envuelto del género β -coronavirus, distribuido en aves, humanos y otros mamíferos. La Organización Mundial de la Salud denominó a la nueva enfermedad COVID-19. La comunidad científica se ha volcado a la búsqueda de evidencias que permitan comprender mejor la infección y la respuesta inmunitaria (RI), para identificar predictores pronósticos y terapéuticos, así como tratamientos y vacunas eficaces. La presente revisión tuvo como objetivo la compilación actualizada de evidencias científicas de las características de la respuesta inmune en la COVID-19, y así orientar a los profesionales en su mejor comprensión y en algunas soluciones de impacto clínico.

Los elementos más importantes involucran a la inmunidad innata, con fallos en el sistema de los interferones en etapas iniciales de la infección y el incremento sostenido de interleucinas proinflamatorias. Esto puede terminar en una tormenta de citocinas potencialmente fatal. El infiltrado de neutrófilos y macrófagos a nivel alveolar, acompañado de neutrofilia, es característico. En el área de la inmunidad adaptativa se evidencia una linfopenia que según el grado puede indicar la severidad de la enfermedad. Comprender la secuencia temporal de la RI permite elegir las terapias oportunas y eficaces, sobre todo al seleccionar los antiinflamatorios y el momento de su aplicación. Dado que resulta difícil determinar cuándo serán netamente beneficiosos, que no perjudiquen la RI y que no sea demasiado tarde, por la irreversibilidad del proceso.

Palabras clave: COVID-19; coronavirus; respuesta inmunitaria.

Characteristics and Specialization of the Immune Response in COVID-19

Abstract

The outbreak of coronavirus pneumonia in Wuhan, China, became a pandemic on March 11, 2020. It has caused almost 4 million confirmed cases worldwide, with more than 270,000 deaths. Coronavirus is an enveloped RNA virus of the β -coronavirus genus distributed in birds, humans, and other mammals. The World Health Organization has named the new disease COVID-19. The scientific community is look-

^a Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Cuba.

^b Laboratorio de Inmunología del Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología de Cuba. La Habana, Cuba.

^c Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología de Cuba. La Habana, Cuba.

*Autor para correspondencia: Anamary Suárez Reyes.

Correo electrónico: anamarysuarez.89@gmail.com

ORCID ID:

[†]<https://orcid.org/0000-0003-0289-0230>

[‡]<https://orcid.org/0000-0001-7478-0482>

Recibido: 28-abril-2020. Aceptado: 02-junio-2020.

ing for evidence that can lead to a better understanding of the infection and the immune response (IR), prognostic and therapeutic predictors, effective treatments and vaccines. The objective of this review was to compile updated scientific evidence of the IR to COVID-19, in order to guide professionals with solutions that have a clinical impact. The most important elements involve innate immunity with failures in the interferon system in the early stages of the infection and a sustained increase in proinflammatory interleukins. This can end in a potentially fatal cytokine storm. The infiltration of neutrophils and macrophages at the alveolar level, accompanied by neutrophilia, is very characteristic. Lymphopenia is evident at the adaptive immunity level, that, depending on the degree, can indicate the severity of the disease. Understanding the temporal sequence of the IR is crucial for choosing the appropriate and effective therapies, especially when selecting which type of anti-inflammatory drugs can be used and the frequency of the dosage. Due to the fact that it is difficult to determine when they will be clearly beneficial, not harmful to the IR and not too late, due to the irreversibility of the process.

Key words: COVID-19; coronavirus; immune response.

INTRODUCCIÓN

En diciembre del 2019 se notificaron pacientes con neumonías complicadas sin causa aparente en Wuhan, China. Como causa se aisló un nuevo coronavirus nombrándose nCoV-19 (2019 novel coronavirus). La Organización Mundial de la Salud (OMS) nombró a la enfermedad COVID-19, y el Comité Internacional de Expertos en Taxonomía de Virus la llamó síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus-2 (SARS-CoV-2)¹⁻³.

La COVID-19 se declaró pandemia por la OMS, el 11 de marzo del 2020. Afecta a 183 países, con casi 4 millones de casos y 278,814 fallecidos en todo el mundo, con una letalidad de 6.99%. Las Américas poseen el 43.56% de los casos del mundo y 103,260 fallecidos para una letalidad de 5.94%. En Cuba hasta el 10 de mayo, se confirmaron 1,783 casos positivos, 77 fallecidos y 1,229 altas. Se encuentran ingresados 1,553 pacientes, y otras 3,900 personas se vigilan desde la atención primaria de salud, lo que constituye una fortaleza del sistema nacional de salud cubano^{4,5}.

Existen 3 componentes para la amplia difusión de un virus: la fuente de infección, la ruta de transmisión y susceptibilidad. El SARS-CoV-2, aunque con origen zoonótico, se transmite de persona a persona. El grupo más susceptible a enfermar son personas de edad avanzada, hombres y que tengan comorbilidades. En ellos la enfermedad es más rápida y severa. Esto se asocia a alteraciones de la inmunidad, debidas a fallos en factores protectores del cromosoma X y a las hormonas sexuales masculinas, que son inmunodepresoras. El periodo de incubación varía entre 0 y 24 días con una media de 3.0 días, lo que aumenta el riesgo de transmisión^{6,7}.

La COVID-19 se puede prolongar como epidemia por la presencia de infecciones asintomáticas, formas subclínicas, elevada replicación viral, mucho más que en otros coronaviruses y el alto grado de plasticidad y recombinación genética. Su genoma de ARN, relativamente grande, aumenta las probabilidades de mutaciones adaptativas y no existe inmunidad previa en las personas^{2,8}.

Conocer el estado actual de las evidencias científicas relacionadas con las características de la respuesta inmunitaria (RI), profundizar en la inmunopatogenia e identificar regularidades que permitan predecir el curso clínico de la enfermedad, es útil para definir blancos terapéuticos, susceptibles de modificación por inmunoterapias. Esta revisión tiene como objetivo la compilación actualizada de evidencias científicas de la RI en la COVID-19, para mejorar su comprensión y orientar a los profesionales en algunas soluciones de impacto clínico.

ELEMENTOS DE VIROLOGÍA

El agente etiológico de la COVID-19 pertenece a los β -coronavirus subtipo *Sarbecovirus*, familia *Coronaviridae*, orden *Nidovirales* del reino *Riboviria*. Son virus ARN de cadena sencilla envueltos con un diámetro de 80-120 nm. Pueden infectar humanos y algunos animales. El ARN genómico está cubierto, poliadenilado y asociado con proteínas de la nucleocápside, dentro de un virión envuelto. La envoltura está provista de la típica glicoproteína superficial S, que da al virus su característica apariencia de corona⁹⁻¹¹.

Los coronavirus hCoV-229E, OC43, NL63, y

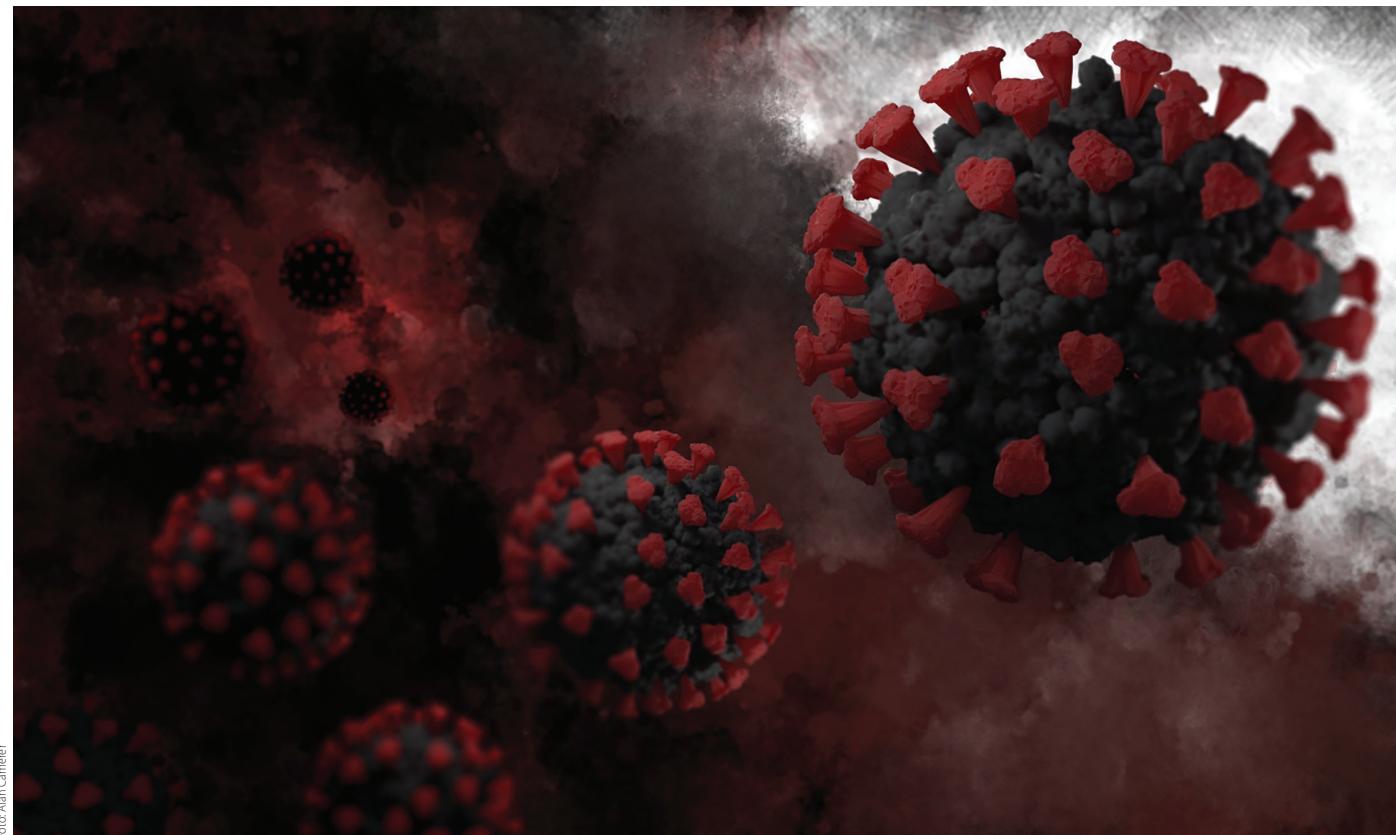


Foto: Alan Camerer

HKU1 circulan con frecuencia y producen enfermedades respiratorias leves. Las infecciones severas son producidas por *2β-coronavirus*. El SARS-CoV aislado entre el 2002-2003 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS) y el MERS-CoV causante del síndrome respiratorio del Oriente Medio (MERS), aislado en el 2012¹²⁻²⁰.

Los orígenes evolutivos del nCoV-19 no están claros y su evolución molecular aún se estudia. Se sugirió que saltó de murciélagos a humanos, pero otros animales también pueden ser transmisores. De esta forma se convirtió en el séptimo coronavirus que puede infectar al humano. Aunque tiene una letalidad muy inferior comparado con el SARS-CoV (9.6%) y el MERS-Cov (34.4%), tiene una mayor transmisibilidad e infectividad¹⁹⁻²³. A la luz de los conocimientos actuales se descubrió que las secuencias genéticas de las cadenas proteicas del nCoV-19 tienen una mínima variación genética con los aislados humanos, algo inesperado para los virus

ARN de rápida evolución. Los virus aislados de los pacientes tienen una alta similitud en sus secuencias, por lo que todo esto sugiere que el surgimiento de este virus fue un evento reciente y su paso a los humanos un evento único y nuevo^{2,3,8,22}.

COVID-19

La COVID-19 es una enfermedad altamente contagiosa iniciada por la unión de la proteína S del virus con la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), presente en las células diana, seguida por la entrada viral mediante fusión de membranas. Se sugiere que la proteína S es uno de los principales antígenos, aunque la proteína N de la nucleocápside, es la más abundante e inmunodominante. La ACE2 se expresa en células bronquiales ciliadas, alveolares de tipo I y II, endoteliales, del epitelio tubular renal y del intestino delgado, por lo que estos tejidos pueden ser blanco de la infección. El tropismo de estos virus parece regularse por la dis-

Tabla 1. Factores predictores de mal pronóstico en la COVID-19

Factores predictores	Ejemplos
Edad avanzada	<ul style="list-style-type: none"> Más de 60 años
Presencia de comorbilidades	<ul style="list-style-type: none"> Enfermedades pulmonares de base (asma, enfisema pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica) Hipertensión arterial Diabetes mellitus Enfermedades cardiovasculares Cáncer Inmunodeficiencias Otras infecciones
Elevación de indicadores en sangre de inflamación y daño celular	<ul style="list-style-type: none"> Ferritina Proteína C reactiva Eritrosedimentación acelerada Lactato deshidrogenasa (LDH) Índice neutrófilo/linfocito
Replicación viral	<ul style="list-style-type: none"> Alta carga viral (elevado número de virus en las secreciones respiratorias)
Aparición de complicaciones	<ul style="list-style-type: none"> Infecciones bacterianas sobreañadidas (comunes o nosocomiales) Otras

Tabla 2. Principales complicaciones encontradas en la COVID-19

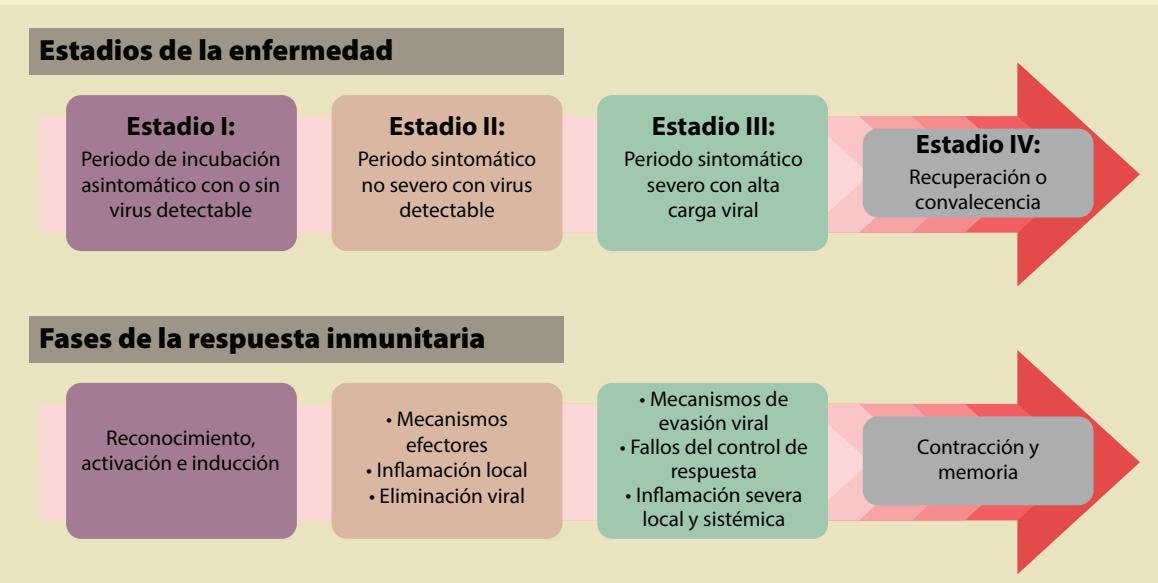
Sistemas involucrados	Complicaciones
Sistema inmune	<ul style="list-style-type: none"> Síndrome de liberación de citocinas Síndrome de activación del macrófago Tormenta de citocinas Infarto ganglionar y/o del bazo Linfopenia severa
Sistema respiratorio	<ul style="list-style-type: none"> Síndrome de distrés respiratorio agudo Insuficiencia respiratoria aguda Neumonitis Neumonías o bronconeumonías bacterianas
Otros sistemas	<ul style="list-style-type: none"> Lesión cardíaca aguda Acidosis metabólica Alteraciones de la coagulación Insuficiencia renal aguda Fallo multiorgánico Choque séptico

ponibilidad y actividad de las proteasas. De forma natural pueden adaptarse y multiplicarse en varios tipos celulares, dentro de un organismo e incluso entre especies^{17,19,24-27}.

Cursa con manifestaciones clínicas fundamentalmente respiratorias, aunque puede afectar otros sistemas. La arquitectura pulmonar se daña con lesiones inflamatorias diversas incluso en individuos asintomáticos. Existen complicaciones que afectan varios sistemas, incluyendo al inmunitario (SI) y pueden ser fatales. Es posible predecir su curso mediante la identificación de factores de mal pronóstico (**tablas 1 y 2**)²⁸⁻³³.

RESPUESTA INMUNITARIA

En la instauración de una infección viral el SI juega un papel preponderante, porque una RI eficaz logra erradicar la infección, al contar con mecanismos especializados y memoria inmunitaria. Pero si la RI es subóptima, aberrante y excesiva, aumenta la probabilidad de un desenlace fatal. El desequilibrio de los factores pro y antiinflamatorios y los fallos de mecanismos de control, causan daño inmunorelacionado. Si además se añaden los mecanismos de evasión viral de la RI que contribuyen al fallo de la misma, se puede asumir que el SI es una pieza clave en la patogenia de la COVID-19^{18,21-23,34}.

Figura 1. Relación entre las etapas de la COVID-19 y las fases de la respuesta inmune

El tránsito por los estadios clínicos de la COVID-19 no necesariamente es lineal, pueden ocurrir saltos o retroceso entre ellos. Cada color representa etapas de la enfermedad y la respuesta inmune que coexisten temporalmente. Por lo que si conocemos la fase de la enfermedad podemos inferir en qué momento de la respuesta inmune se encuentra el paciente, y determinar una intervención inmunoterapéutica efectiva.

Según el curso de la COVID-19 se puede dividir en estadios que, al sincronizarse con las etapas de la RI, permite definir cuándo y cuál estrategia inmunoterapéutica pudiera emplearse de forma eficaz y segura. Se puede dividir además en: etapa infecciosa, que dura 1 semana; y etapa inflamatoria, que comienza después. Aunque no se conocen bien las condicionantes de los diferentes cursos clínicos, estos enfoques pudieran orientar a predecir el avance de la enfermedad hacia la severidad o el fallo del SI³⁵ (**figura 1**).

Inmunidad innata

En la primera línea de defensa están las barreras constitutivas del sistema respiratorio. Aunque menos estudiadas son altamente efectivas para conferir resistencia natural contra las infecciones, aun cuando se afectan por enfermedades locales crónicas u otras como la diabetes mellitus. Entre ellas se encuentran: la tos, el estornudo, la integridad del epitelio, el mucus, sustancias microbicidas y

el surfactante pulmonar (SP). En la infección por SARS-CoV, proteínas del SP se unen a la proteína viral S para detener la infección, con acción microbicia. De forma general estas proteínas impiden la propagación de la infección a nivel alveolar. Lo cual sugiere que sería útil emplear surfactante pulmonar exógeno como terapia³⁶⁻³⁸ (**tabla 3**).

El virus puede evadir las barreras y acceder a las células dianas, las cuales reconocen patrones moleculares asociados al virus, mediante receptores reconocedores de patrones. De esta forma se activa la cascada de señalización de cinasas JAK, del NF- κ B e IRF3, que inducen los mecanismos de expresión de interferones (IFN) y otras citoquinas proinflamatorias, necesarias en etapas iniciales. Los coronavirus poseen mecanismos de evasión que evitan la producción de IFN por las células epiteliales infectadas. En esta etapa sería oportuno la administración terapéutica de IFN o de agonistas de los TLR^{20,23,32,33,39,40}. Los INF inducen un estado antiviral bloqueando la replicación viral, pero si

Tabla 3. Componentes de la inmunidad innata

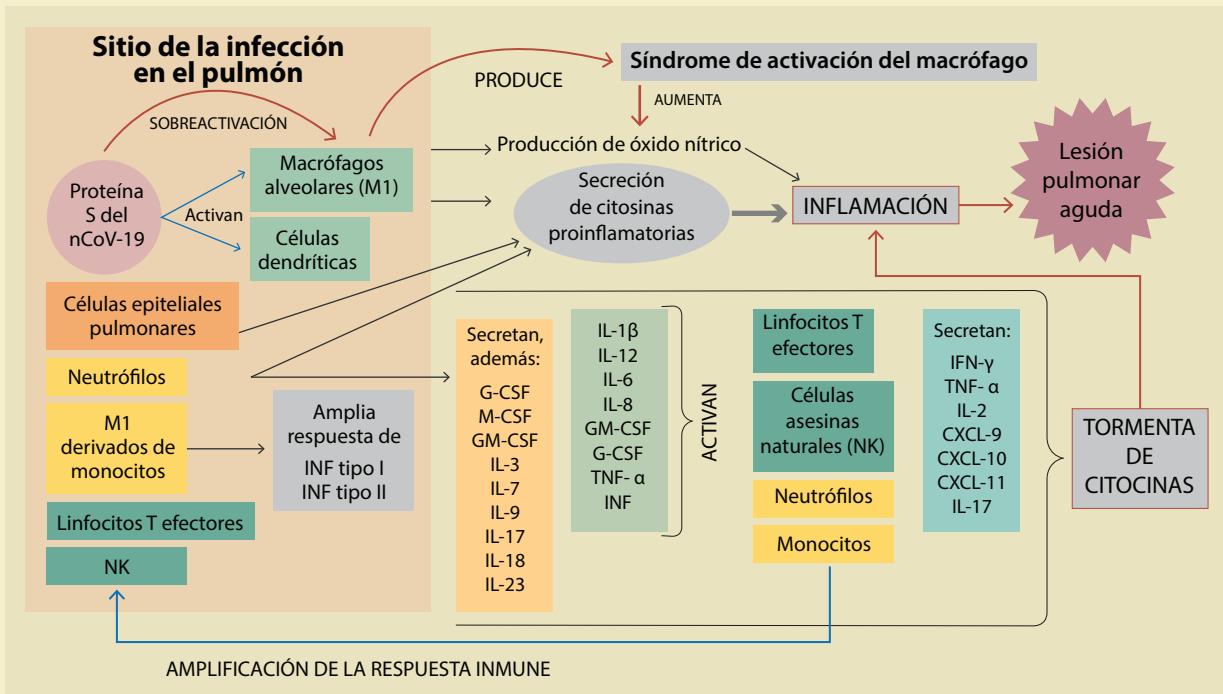
Componentes de la inmunidad	Ejemplos y/o funciones
<i>Mecanismos de barrera</i>	
Mecanismos reflejos	<ul style="list-style-type: none"> Tos Estornudos } Eliminación por arrastre del agente agresor
Mucus	<ul style="list-style-type: none"> Atrapa a los microbios
Sustancias microbicidas	<ul style="list-style-type: none"> Defensinas Catelicidinas Colectinas Ficolinas
Surfactante pulmonar	<ul style="list-style-type: none"> Antiinflamatorio y citoprotector Antioxidante Antagoniza las acciones de citocinas inflamatoria Microbicida (incluidos virus) Disminuye la tensión superficial sobre el alveolo Disminuye la aparición de membrana hialina
<i>Receptores reconocedores de patrones</i>	
Receptores del tipo Toll	<ul style="list-style-type: none"> TLR3 y TLR7 Reconocen ARN viral endosomal
Receptores de patrones citosólicos	<ul style="list-style-type: none"> RIG-I/MDA-5 Son sensores de ARN en el citoplasma celular
<i>Principales células de la inmunidad innata</i>	
Macrófagos	<ul style="list-style-type: none"> Reguladores de la respuesta inmune e inflamatoria Secretan citocinas proinflamatorias
Neutrófilos	<ul style="list-style-type: none"> Secretan citocinas proinflamatorias Amplificación de la respuesta inmune
Células dendríticas	<ul style="list-style-type: none"> Presentadoras de antígenos profesionales a los linfocitos T moduladoras de la respuesta inmunitaria adaptativa
<i>Principales citocinas involucradas</i>	
Proinflamatorias	<ul style="list-style-type: none"> Interferón (INF tipo I (α y β) y tipo III (λ)) Factor de necrosis tumoral (TNF) Interleucina-1 (IL-1) Interleucina-6 (IL-6) Interleucina-12 (IL-12) Interleucina-15 (IL-15) Interleucina-17 (IL-17) Interleucina-18 (IL-18)
Antiinflamatorias	<ul style="list-style-type: none"> Interleucina-10 (IL-10) Factor de crecimiento transformante β (TGF-β)
Hematopoyéticas	<ul style="list-style-type: none"> Factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF) Factor estimulador de colonias de mastocitos (M-CSF) Factor estimulador de colonias de mastocitos y granulocitos (GM-CSF)
Quimiocinas	<ul style="list-style-type: none"> IP-10 (CXCL10)

ARN: ácido ribonucleico; IP-10 (CXCL10): quimiocina 10 con motivo C-X-C, también conocida como proteína 10 inducida por interferón gamma o citocina pequeña inducible B10 (por sus siglas en inglés); MDA5: proteína 5 asociada a diferenciación de melanoma (por sus siglas en inglés); RIG-I: gen I-inducible por ácido retinoico (por sus siglas en inglés); TLR3: receptores tipo 3 (por sus siglas en inglés); TLR7: receptores tipo 7 (por sus siglas en inglés).

no se logra en los primeros 7 días, estos mismos mecanismos contribuyen a la inflamación y el daño pulmonar. En este sentido se ensaya el baricitinib, que es un inhibidor de JAK, útil como antiinflamatorio y que reduce la entrada viral a la célula.

Esto demuestra, una vez más, la importancia de comprender la secuencia temporal de la dinámica de la RI en la COVID-19³⁹⁻⁴².

De forma general, los casos severos de COVID-19 han presentaron niveles altos de neutrófilos, dis-

Figura 2. Interacción de la respuesta inmune en la producción de la tormenta de citocinas.

El nCoV-19 activa en un primer momento los macrófagos alveolares y las células epiteliales pulmonares que comienzan a orquestar la respuesta inflamatoria caracterizada por la secreción de citocinas proinflamatorias. Estas modulan la respuesta inmunitaria adaptativa. Pero si la activación de los macrófagos persiste o es exagerada se produce el síndrome de activación del macrófago que concluye en una tormenta de citocinas. Que a la vez puede interactuar con la cascada de la coagulación produciendo fenómenos tromboembólicos o una coagulación vascular diseminada.

CXCL-10: motivo CXC quimiocina ligando 10, también conocida como proteína 10 inducida por interferón gamma o citocina pequeña inducible B10; CXCL-11: motivo CXC quimiocina ligando 11, también se llama quimio atrayente alfa de células T inducible por interferón (I-TAC) y proteína 9 inducible por interferón-gamma (IP-9); CXCL-9: motivo CXC quimiocina ligando 9, también se conoce como monocina inducida por interferón gamma (MIG); G-CSF: factor estimulador de colonias de granulocitos; GM-CSF: factor estimulador de colonias de mastocitos y granulocitos; IL: interleucina; INF: interferón; M-CSF: factor estimulador de colonias de mastocitos; M1: macrófago tipo I; TNF-α: factor de necrosis tumoral α.

minución de monocitos, eosinófilos y basófilos, y concentraciones normales de las proteínas del complemento C3 y C4. Las células NK están disminuidas, lo que se atribuye a la expansión incontrolada de neutrófilos y macrófagos. La replicación viral activa resulta en hiperproducción de IFN tipo I, responsable de la afluencia de macrófagos^{24,28,43}.

Los estudios sobre si el SARS-CoV-2 infecta células inmunitarias son muy limitados, por lo que no se puede decir que utiliza esta estrategia para evadir la RI innata del hospedero. De confirmarse

sería una de las causas probables de disfunción del SI, debido al papel central en la inmunidad de las células dendríticas (CD) y los macrófagos que se activan por la proteína S; estos últimos mediante el receptor ACE2^{32,33,38-41} (**figura 2**).

En esta infección los macrófagos tienen un papel determinante por ser una de las principales fuentes de citocinas proinflamatorias, que unidas a las secretadas por las células epiteliales pulmonares, contribuyen a la lesión pulmonar aguda. Los macrófagos son susceptibles a la infección por SARS-

CoV, como resultado del fenómeno de amplificación mediado por IgG y formar células gigantes multinucleadas. Esto provoca respuestas excesivas o desreguladas como el síndrome de activación de macrófagos (SAM), que es una complicación grave y potencialmente mortal. Consiste en la expansión y activación excesiva de macrófagos tisulares y linfocitos TCD8⁺, que exhiben actividad hemofagocítica. Esto conlleva a la producción de grandes cantidades de citocinas proinflamatorias y genera una “tormenta de citosinas”^{38,41,43}.

La tormenta de citocinas puede ser consecuencia del SAM o de un Síndrome de liberación de citosinas, provocado entre otras causas por sepsis virales. En pacientes con COVID-19 se asocia a formas severas de la enfermedad. Se caracteriza por el aumento, en sangre, de citocinas en número y concentración, y es potencialmente mortal. Sobresalen el sinergismo y la actividad en cascada de las citocinas que dan lugar a retroalimentación positiva entre ellas. Además, se elevan algunas prostaglandinas y sustancias vasoactivas que contribuyen a la inflamación. Los pacientes que presentan un SAM fulminante pueden representar aquellos donde las vías reguladoras como la IL-10 están comprometidas, lo que conduce a una inflamación incontrolada y daño pulmonar extenso. Una estrategia de intervención que proponga administrar más IL-10, no es recomendado, pues en muchos casos ya está elevada. En su lugar se debe administrar medicamentos bloqueadores de las citocinas proinflamatorias^{4,28,31-34,43} (**figura 2**).

La producción prolongada de TNF da lugar a alteraciones metabólicas graves, disminuye la contractilidad miocárdica y el tono del músculo liso vascular, con descenso de la presión arterial que puede llevar al choque, además produce trombosis intravascular. El SARS-CoV induce la producción de IL-6 que amplifica la respuesta inflamatoria y de IL-12 que actúa sobre linfocitos T y células NK, induce el desarrollo de subconjuntos Th1, y amplifica la inflamación pulmonar. Las citosinas IL-1b, IL-6, TNF- α causan síntomas inflamatorios sistémicos y las quimiocinas, MIP2A, IL-8, IP10, MIP3A atraen y reclutan más células inmunitarias. En los sueros de los pacientes con SARS, la citosina que aumenta más rápidamente es la CXCL10 (IP10)^{23,39,43-47}.

Teniendo en cuenta los elementos patogénicos derivados de la tormenta de citocinas, se pueden implementar estrategias terapéuticas efectivas. Está demostrado el beneficio de los antagonistas de la IL-1 como el anakinra, los anticuerpos monoclonales (AcM) anti-TNF como el infliximab y sobre todo los anti-IL-6 como el tocilizumab, siltuximab o sarilumab. Además, se puede utilizar el baricitinib para bloquear la cascada de señalización de producción de citocinas. La respuesta inflamatoria excesiva que se desencadena en la CoVID-19 en ocasiones no deja margen para revertir. Sin embargo, en la infección no solo interviene el SI innato, este es el primero en reaccionar y preparar el organismo para continuar con una RI más específica y especializada⁴⁸.

Inmunidad adaptativa

La inmunidad adaptativa es esencial en la eliminación de las células infectadas y de los posibles reservorios virales en el organismo, además de garantizar la memoria inmunitaria. Si la inmunidad adaptativa falla, es insuficiente o se inicia tarde, el virus puede adquirir ventajas adaptativas. El microambiente de citocinas generado por las células que iniciaron la RI innata, modula la dirección de las respuestas adaptativas, que tiene un desarrollo tardío en pacientes con SARS-CoV. Los estudios realizados para la COVID-19 muestran que existe marcada linfopenia a predominio de los linfocitos T, con valores de linfocitos B en el nadir del rango normal. En la infección por SARS-CoV-2 existen afectaciones de la RI adaptativa en sus etapas tempranas^{6,44,49-51}.

Inmunidad adaptativa celular

Los linfocitos TCD4⁺ y los TCD8⁺ juegan un papel importante en la eliminación de las células infectadas por el virus y en el control de la respuesta innata. Los antígenos del SARS-CoV-2 se presentan mediante moléculas del MHC-I a linfocitos TCD8⁺ específicos. Al igual que en otras infecciones virales, la activación temprana de la RI adaptativa es beneficiosa y evita los casos severos. La ausencia de una potente respuesta de las células T antivirales en pacientes de edad avanzada, podría dar lugar

a respuestas innatas dis reguladas. Quizás esto se deba a falta de clones vírgenes específicos, como expresión de la inmunosenescencia. Medicamentos inmunorestauradores de la función tímica pudieran ser de utilidad en este sentido. La respuesta tipo Th1 desempeña un papel dominante en la inmunidad adaptativa en las infecciones virales, ya que producen linfocitos T citotóxicos y anticuerpos neutralizantes. Las pruebas actuales indicaron fuertemente que este tipo de respuesta es clave para el control exitoso del SARS-CoV y MERS-CoV, y probablemente igual para el SARS-CoV-2^{33,44,45,51,52}.

En la COVID-19, el grado de linfopenia es un predictor de mal pronóstico. Esta varía desde moderada > 20% de linfocitos, en pacientes estables o con síntomas moderados; grave entre < 20% y > 5% en pacientes graves; y crítica cuando el paciente presenta < 5%, coincidiendo con el paciente crítico. En estos, la afectación de los TCD4⁺ es más pronunciada, pero el índice CD4/CD8 permanece en el rango normal. Se evidencia que la linfopenia se puede acompañar de agotamiento de los linfocitos TCD4⁺ y TCD8⁺, lo cual se asocia con la severidad de la enfermedad y mal pronóstico^{33,43,46,49,53}.

Los estudios inmunofenotípicos iniciales de linfocitos T por citometría de flujo, evidencian que, dentro de la linfopenia, los fenotipos T cooperadores vírgenes (CD3⁺CD4⁺CD45RA⁺) aumentan, mientras que los de memoria (CD3⁺CD4⁺CD45RO⁺), los citolíticos (CD3⁺CD8⁺CD28⁺) y los reguladores (CD3⁺CD4⁺CD25⁺CD127^{bajo}) disminuyen, fundamentalmente en casos graves. El equilibrio entre los TCD4⁺ vírgenes y de memoria es crucial para mantener una respuesta inmune eficiente. No se encuentran diferencias en los linfocitos T activos (CD3⁺CD8⁺HLA-DR⁺), entre pacientes estables y críticos. Sin embargo, tienen un estado hiperactivado, como lo demuestran las altas expresiones de HLA-DR⁺, CD38⁺. Otro hallazgo es el aumento del patrón Th17 en algunos estudios, sobre todo del subtipo CCR6⁺ que es altamente proinflamatorios. Se encontró que niveles más altos de IL-6 e IL-10, coinciden con niveles más bajos de TCD4⁺ y TCD8⁺. Los TCD8⁺ contienen mayor cantidad de gránulos citotóxicos que los presentes en otras infecciones. Sin embargo, se requieren más estudios citométricos

para comprobar estos hallazgos. En la COVID-19, la combinación de neutrofilia con linfopenia provoca un índice neutrófilo-linfocito considerablemente elevado, el cual es un marcador inflamatorio de mal pronóstico^{2,6,28,44,53,54}.

En el agotamiento linfocitario en el SARS-CoV-2 juega un papel importante la sobre expresión del receptor inhibitorio NKG2A, en las células NK y TCD8⁺. Esto deviene en disminución de las moléculas CD107a, IFN, IL-2, granzima B y TNF α , lo cual define al linfocito como exhausto. NKG2A constituye otro punto de control negativo de la RI, junto con las moléculas CTLA-4, PD-1 y TIGIT. Esto sugiere que la alta expresión de NKG2A, puede asociarse con el avance de la enfermedad y el agotamiento funcional de los linfocitos citotóxicos en la etapa temprana. En este sentido las terapias bloqueadoras de estos puntos de control pudieran revitalizar las respuestas agotadas de las células T y las NK^{23,38,43-47}.

Estudios plantean que la infección directa del linfocito por el virus puede ocurrir ya que presenta el receptor ACE2, lo que pudiera llevar a la muerte del mismo. La producción incontrolada de citocinas proinflamatorias, la respuesta exuberante de IFN tipo I, altos niveles de glucocorticoides como resultado de una respuesta de estrés y la activación del receptor NKG2A puede inducir la apoptosis de los linfocitos. Mientras que los desórdenes metabólicos que produce los niveles elevados de ácido láctico y otros metabolitos en sangre, resultado de la tormenta de citocinas, suprime la proliferación linfocitaria. Además, se puede encontrar atrofia del bazo y del tejido linfoide. Todo lo anterior contribuye al agotamiento linfocítico^{23,38,43-47}.

Las células T efectoras específicas de virus activadas proliferan y migran al sitio de infección. Las quimiocinas y citocinas producidas por estas reclutan más células innatas y adaptativas para controlar la carga viral amplificando la respuesta. La actividad de linfocitos citolíticos elimina directamente las células epiteliales infectadas y ayudan a eliminar la fuente productora del patógeno y sus reservorios. La evasión viral de la RI adaptativa está dada por las deficiencias en la presentación antigenica y coestimulación, posibles efectos citopáticos directos,

alteraciones estructurales en los sitios inductores y efectores de la RI, que conlleva a la disminución de las células T específicas de virus en los pulmones. La disminución marcada de linfocitos durante la CoVID-19 y su relación con la severidad y el pronóstico sugiere intervenciones que favorezcan el aumento de estos^{33,44,49,50}.

Inmunidad adaptativa humoral

La RI humoral efectiva prevé la producción de anticuerpos (Ac) neutralizantes que eliminan la diseminación viral e infección de nuevas células y prevenir las reinfecciones futuras. El perfil de Ac contra el virus SARS-CoV tiene un patrón típico de producción de IgM e IgG. Esta última específica de las proteínas S y N. Las IgM desaparecen al final de la semana 12 y las IgG persisten más tiempo, indicando que pueden desempeñar un papel protector. En los pacientes con COVID-19, los niveles totales de IgA, IgG e IgM están dentro del rango normal. Solo en los pacientes críticos disminuye ligeramente la IgM. La respuesta tardía y débil de los Ac se asocian con un resultado desfavorable^{28,33,44,45,55}.

En los modelos SARS-CoV, se determinó que la IgG anti-S (S-IgG), en los pulmones infectados, causa lesiones pulmonares agudas graves al sesgar la respuesta de resolución de la inflamación. La presencia de S-IgG antes del aclaramiento viral, abrogó las respuestas de cicatrización de heridas y promovió la producción de MCP1 e IL-8 y el reclutamiento y acumulación de monocitos/macrófago proinflamatorios. Las respuestas de Ac neutralizantes anti-S de SARS-CoV, se desarrolla significativamente más rápido en pacientes críticos. Estos hallazgos permitieron utilizar suero de pacientes convalecientes de la COVID-19 en pacientes graves, con resultados favorables^{44,56}.

La S-IgG promueve, además, la producción de citocinas proinflamatoria a través de la unión a receptores de su porción constante gamma (Fcγ-R). Los Fcγ-R activadores desencadenan la producción de quimiocinas y citocinas proinflamatorias por diversas células. Mientras que los Fcγ-RIIB inhibitorios contrarrestan de forma limitada las señales inflamatorias, ya que solo se encuentran en linfocitos B activados, monocitos y macrófagos^{44,56}.

El SARS-CoV-2 y SARS-CoV tienen una identidad de secuencia de aminoácidos de alrededor del 77%. Esto plantea la posibilidad de que existan epítopos de reactividad cruzada y potencien la neutralización por Ac contra el otro virus. Recientemente se aisló el CR3022, que es un Ac neutralizante que se dirige al dominio de unión a receptores del SARS-CoV. El 86% de los residuos de este epítopo se conservan entre SARS-CoV y SARS-CoV-2, lo que explica la reactividad cruzada del CR3022^{13,24,27}.

Sería interesante identificar si los sobrevivientes al SARS-CoV o del MERS-CoV, muestran inmunidad cruzada contra el SARS-CoV-2. Si existe menor incidencia o si la enfermedad es más leve en ellos; ya que el SARS-CoV puede dejar inmunidad celular de aproximadamente 2 años después de la infección y en ausencia de antígeno demostrable en el individuo. Estos elementos de la RI confirman que una vacuna preventiva es posible y es el único elemento de protección efectivo. Una vacuna terapéutica permitiría disminuir la mortalidad en los infectados y aseguraría la eliminación total del virus de su organismo, ya que no se sabe si los pacientes curados, verdaderamente se esterilizan del virus⁵⁷.

CONCLUSIONES

El tipo de RI desarrollada y los mecanismos virales de evasión, definen el curso de la enfermedad. Existen elementos de la RI que permiten reconocer su calidad y especialización para trazar un pronóstico del paciente. Comprender la secuencia temporal de la RI y la inmunopatogenia, permite elegir estrategias inmunoterapéuticas oportunas y que no perjudiquen la RI inducida naturalmente.

La clave en la persistencia de la infección puede estar dada por una RI innata inadecuada o deficiente en el sistema de los interferones, mecanismos inflamatorios no óptimos y disfunción de los macrófagos en las etapas iniciales. Esto, junto con alteraciones en la inducción de la RI adaptativa, evidenciada por linfopenia con desproporción en las concentraciones de las subpoblaciones linfocitarias a favor de células vírgenes que siguen una cinética temporal inadecuada, explican en parte el desenlace fatal de algunos pacientes. En otros puede deberse al fondo genético de la inmunidad, como el haplo-

tipo del MHC u otros polimorfismos en genes de la respuesta inmune.

REFERENCIAS

1. Huang Ch, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497-506.
2. Wang L, Wang Y, Ye D, Liu Q. A review of the 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) based on current evidence. *Int J Antimicrobial Agent*. 2020. De próxima aparición.
3. Sun J, He W-T, Wang L, Lai A, Ji X, Zhai X, et al. COVID-19: Epidemiology, Evolution, and Cross-Disciplinary Perspectives. *Trends Mol Med*. 2020;26(5):483-95.
4. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Acceso/Director General de la OMS/Discursos del Director General de la OMS/details. [actualizado 8 Mayo 2020; citado 8 Mayo 2020]. Alocución de apertura del Director General de la OMS en la rueda de prensa sobre la COVID-19 celebrada el 11 de marzo de 2020. Disponible en: <https://www.who.int/es/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
5. Ministerio de Salud Pública de la República de Cuba [Internet]. COVID/NOTICIAS [actualizado 8 Mayo 2020; citado 8 Mayo 2020]. Parte de cierre del día 7 de mayo a las 12 de la noche. Disponible en: <https://salud.msp.gob.cu/?p=5158>
6. Chuan Q, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020. De próxima aparición.
7. Han Q, Lin Q, Jin Sh, You L. Coronavirus 2019-nCoV: A brief perspective from the front line. *J Infect*. 2020;80:373-7.
8. Lai Ch, Shih T, Ko W, Tang H, Hsueh P. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenge. *Int J Antimicrobial Agent*. 2020;55:105924.
9. Adnan ShM, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res*. 2020;24:91-8.
10. Wu D, Wu T, Liu Q, Yang Zh. The SARS-CoV-2 outbreak: what we know. *Int J Infect Dis*. 2020;94:44-8.
11. Fuk-Woo ChJ, Kok K, Zhu Zh, Chu H, Kai-Wang TK, Yuan Sh, et al. Genomic characterization of the 2019 novel humanpathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emer Microbes Infect*. 2020;9(1):221-36.
12. Rodríguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña Rh, Holguín-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020;34.
13. Heshui Shi, Han Xiaoyu, Jiang Nanchuan, Cao Yukun, Alwaliid Osamah, Gu Jin, Fan Yanqing, Zheng Chuansheng. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20:425-34.
14. Forni D, Cagliani R, Clerici M, Sironi M. Molecular evolution of human Coronavirus genomes. *Trends Microbiol*. 2017;25(1):001.
15. Jonsdottir HR., Dijkman R. Coronaviruses and the human airway: a universal system for virus-host interaction studies. *Virol J*. 2016;13:24.
16. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-13.
17. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu Sh. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19, *J Pharmaceutical Analysis*. 2020;10(2):102-8.
18. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020;46:846-8.
19. Chen Y, Guo Y, Pan Y, Zhao ZhJ. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020;525(1):135-40.
20. Fung S, Yuen K, Ye Z, Chan Ch, Jin D. A tug-of-war between severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and host antiviral defence: lessons from other pathogenic viruses. *Emer Microbes Infect*. 2020;9(1):558-70.
21. Walls AC, Park Y-J, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*. 2020;180:281-92.
22. Pambuccian SE. The COVID-19 pandemic: Implications for the cytology laboratory. *J Am Society Cytopathol*. 2020;9(3):202-11.
23. Perlman S, Dandekar AA. Immunopathogenesis of coronavirus infections: implications for SARS. *Immunology*. 2005;5:917-27.
24. Li J-Y, You Zh, Wang Q, Zhou Z-J, Qiu Y, Luo R, et al. The epidemic of 2019-novel-coronavirus (2019-nCoV) pneumonia and insights for emerging infectious diseases in the future. *Microbes Infect*. 2020;22:80-5.
25. Lupia T, Scabini S, Mornese PS, Di Perri G, Giuseppe DRF, Corcione S. 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak: A new challenge. *J Global Antimicrobial Resist*. 2020;21:22-7.
26. Leth-Larsen R, Zhong F, Chow VTK, Holmskov U, Lu J. The SARS coronavirus spike glycoprotein is selectively recognized by lung surfactant protein D and activates macrophages. *Immunobiology*. 2007;212:201-11.
27. Yuan M, Wu NC, Zhu X, Lee ChD, So RTY, Lv H, et al. A highly conserved cryptic epitope in the receptor-binding domains of SARS-CoV-2 and SARS-CoV. *Science*. 2020;368(6491):630-3.
28. Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection: a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emer Microbes Infect*. 2020;9(1):727-32.

29. Xu Zh, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang Ch, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020;8:420-22.
30. Rothen HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmunity.* 2020;109:102433.
31. Ding D, Zhu C, Yao W. A cured patient with 2019-nCoV pneumonia. *Am J Med.* 2020. De próxima aparición.
32. Arshad ASH, Baloch M, Ahmed N, Arshad AA, Iqbal A. The outbreak of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)—An emerging global health threat. *J Infect Public Health.* 2020; 13(4):644-6.
33. Prompetchara E, Ketloy Ch, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2020;38(1):1-9.
34. Zhang Y, Yu L, Tang LL, Zhu M, Jin Y, Wang Zh, et al. A Promising Anti-Cytokine Storm Targeted Therapy for COVID-19: The Artificial-Liver Blood-Purification System. *Engineering.* 2020. De próxima aparición.
35. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel Coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061-69.
36. Inmunidad Innata. En: Abbas AK, Litchman AH, Pillai S. Inmunología celular y molecular. 8va. ed. Barcelona: Elsevier España; 2015, p. 51-86.
37. Blanco O. Propiedades antiinflamatorias del surfactante pulmonar y su aplicación en la clínica. *Biotecnología Aplicada.* 2004;21:70-6.
38. Funk CJ, Wang J, Ito Y, Travanty EA, Voelker DR, Holmes KV, et al. Infection of human alveolar macrophages by human coronavirus strain 229E. *J General Virol.* 2012;93:494-503.
39. Marín-Sánchez O, Vivas-Ruiz D, Neira M, Sandoval GA, Marín-Machuca O, Rodriguez-Landauro AJ, et al. Role of type I and type III interferons: A review of concepts. *Ágora Rev Cient.* 2019;06(2):e6.
40. Qian Zh, Travanty EA, Oko L, Edeen K, Berglund A, Wang J, et al. Innate Immune Response of Human Alveolar Type II Cells Infected with Severe Acute Respiratory Syndrome–Coronavirus. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2012;48(6):742-48.
41. Yilla M, Harcourt BH, Hickman CJ, McGrew M, Tamin A, Goldsmith CS, et al. SARS-coronavirus replication in human peripheral monocytes/macrophages. *Virus Res.* 2005;107:93-101.
42. Richardson P, Griffin I, Tucker C, Smith D, Oechsle O, Phelan A, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet.* 2020;395(10223):e30-e1.
43. Schulert GS, Grom AA. Macrophage activation syndrome and cytokine directed therapies. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2014;28(2):277-92.
44. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu Sh. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharmaceutical Analysis.* 2020;10(2):102-8.
45. Wong CK, Lam CWK, Wu AKL, Ip WK, Lee NLS, Chan HIS, et al. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clin Exp Immunol.* 2004;136:95-103.
46. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronaviruses infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol.* 2017;39:529-39.
47. Wu D, Yang XO. TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: An emerging target of JAK2 inhibitor Fedratinib. *J Microbiol, Immunol and Infect.* 2020. De próxima aparición.
48. Richardson P, Griffin I, Tucker C, Smith D, Oechsle O, Phelan A, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet.* 2020;395(10223):e30-e1.
49. Zheng M, Gao Y, Wang G, Song G, Liu S, Sun D, et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol.* 2020;17:533-5.
50. Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang Y, et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Señal Transducción Objetivo Ther.* 2020;5:33.
51. Channappanavar R, Zhao J, Perlman S. T cell-mediated immune response to respiratory coronaviruses. *Immunol Res.* 2014;59:118-28.
52. Thevarajan I, Nguyen TH, Koutsakos M, Druce J, Caly L, van de Sandt CE, et al. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19. *Nat Med.* 2020;26:453-5.
53. Wan S, Yi Q, Fan Sh, Lv J, Zhang X, Guo L, et al. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized 2 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). *MedRxiv.* 2020. De próxima aparición.
54. Chen H, Hou J, Jiang X, Ma Sh, Meng M, Wang B, et al. Response of Memory CD8+ T Cells to Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) Coronavirus in Recovered SARS Patients and Healthy Individuals. *J Immunol.* 2005;175:591-98.
55. Yip MSh, Lan NH, Yan Ch, Hung P, Yeung HH, Daéron M, et al. Antibody-dependent infection of human macrophages by severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Virol J.* 2014;11:82.
56. Liu L, Wei Q, Lin Q, Fang J, Wang H, Kwok H, et al. Anti-spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS-CoV infection. *JCI Insight.* 2019; 4(4):e123158.
57. Peng H, Yang L, Wang L, Li J, Huang J, Lu Z, et al. Long-live memory T lymphocyte responses against SARS coronavirus nucleocapsid protein in SARS-recovered patients. *Virology.* 2006;351:466-75.