

Universidad de Ciencias Médicas de La Habana
Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas “Victoria de Girón”
Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas

XIV Jornada Científica Estudiantil
CIENCIMEQ 2022

*Sistema inmune en la patogenia de la
COVID-19*

Immune system in the pathogenesis of COVID-19

Melanie de la Caridad Avila Pérez,¹ Karina Cuello Reyes²

¹ Civil. Carrera Medicina. Estudiante de segundo año; ² Cadete. Carrera Medicina. Estudiante de segundo año.

Dra. Zulema Adorna Carmenate

Especialista de segundo grado en Fisiología Normal y Patológica. Máster en Educación Médica. Profesora Auxiliar. Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas “Victoria de Girón”. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

¹ <https://orcid.org/0000-0002-5646-6761>

² <https://orcid.org/0000-0001-9093-2634>

Correspondencia:

avilamelanie015@gmail.com; karina.cuello@nauta.cu

RESUMEN

Introducción: La COVID-19 es una enfermedad infecciosa ocasionada por el SARS-CoV-2, transmitida por vía aérea o contacto de mucosas. El tracto respiratorio constituye la principal puerta de entrada del virus al organismo. La respuesta del sistema inmune ante esta infección es clave para la evolución de esta entidad, así como en la aparición de secuelas post-COVID. **Objetivo:** Caracterizar la dinámica de la respuesta inmune frente a la infección por SARS-CoV-2. **Método:** Se realizó una revisión bibliográfica sobre inmunopatología de la infección por SARS-CoV-2, durante el período marzo-mayo de 2021, en la que se incluyeron artículos originales y de revisión en los idiomas español e inglés. Se consultaron las bases de datos PubMed, SciELO y MEDLINE. **Resultados:** EL SARS-CoV-2 activa en un primer momento a las células del epitelio respiratorio y macrófagos alveolares, que inician la respuesta inmune innata con la producción de citocinas proinflamatorias, interferón y quimiocinas, sustancias que modulan la respuesta inmunitaria adaptativa, donde los linfocitos T CD8+ destruyen las células infectadas y los T CD4+ promueven la producción de anticuerpos específicos contra el virus al cooperar en la activación de los linfocitos B. **Conclusiones:** La activación de la inmunidad innata genera una respuesta antiviral y un estado proinflamatorio que combate la infección. Los mecanismos de evasión inmunitaria del SARS-CoV-2 conducen a una respuesta inmune innata tardía, acompañada de alteraciones en la respuesta inmune adaptativa, asociada a complicaciones y estados graves de la enfermedad con fenómenos de hiperinflamación, tormenta de citoquinas y linfopenia.

Palabras claves: Sistema inmune; COVID-19; SARS-CoV-2.

ABSTRACT

Introduction: COVID-19 is an infectious disease caused by SARS-CoV-2, transmitted by air or mucosal contact. The respiratory tract is the main portal of entry of the virus into the body. The response of the immune system to this infection is key to the evolution of this entity, as well as in the appearance of post-COVID sequelae. **Aim:** To characterize the dynamics of the immune response against SARS-CoV-2 infection. **Method:** A bibliographic review on immunopathology of SARS-CoV-2 infection was carried out during the period March-May 2021, including original and review articles in Spanish and English. PubMed, SciELO and MEDLINE databases were consulted. **Results:** SARS-CoV-2 initially activates the cells of the respiratory epithelium and alveolar macrophages, which initiate the innate immune response

with the production of proinflammatory cytokines, interferon and chemokines, substances that modulate the adaptive immune response, where CD8+ T lymphocytes destroy infected cells and CD4+ T cells promote the production of specific antibodies against the virus by cooperating in the activation of B lymphocytes. Conclusions: The activation of innate immunity generates an antiviral response and a proinflammatory state that fights infection. The immune evasion mechanisms of SARS-CoV-2 lead to a late innate immune response, accompanied by alterations in the adaptive immune response, associated with complications and severe disease states with hyperinflammation, cytokine storm, and lymphopenia.

Keywords: Immune system; COVID-19; SARS-CoV-2.

INTRODUCCIÓN

La COVID-19 es una enfermedad infecciosa ocasionada por un nuevo coronavirus, el SARS-CoV-2. Debido a su rápida propagación por todo el mundo desde que se detectó por primera vez en Wuhan, China durante diciembre de 2019 fue declarada como pandemia por la Organización Mundial de Salud en marzo de 2020. Actualmente a nivel global más de 165 millones de personas se han contagiado y lamentablemente más de 3 millones han fallecido. Las Américas es el continente más afectado por esta entidad pues reporta el mayor índice de casos positivos concentrados en los países de Estados Unidos y Brasil que ocupan la primera y tercera posición de naciones con mayor tasa de contagio respectivamente. En nuestro país al cierre del parte del día 20 de mayo de 2021 se acumularon 130 543 confirmados y 849 fallecidos ⁽¹⁾.

La principal forma de transmisión de la COVID-19 es de persona a persona por vía aérea o por contacto con mucosas, mediante las gotas de Flügge contenidas en la saliva, que se expulsan al hablar, toser o estornudar y su capacidad infectiva es tan alta que los individuos portadores pueden contagiar durante su estado asintomático. Es por ello que el sistema respiratorio constituye la puerta de entrada al organismo de este virus de ARN monocatenario que utiliza una de sus proteínas estructurales, la proteína espiga (S), para unirse a su receptor funcional, la enzima convertidora de angiotensina, presente fundamentalmente en los neumocitos tipo I de los alvéolos pulmonares ⁽²⁾.

Se conoce que nuestro sistema inmune tiene como función la defensa de nuestro organismo frente a agentes extraños, pero es cierto, además, que una respuesta inmune deficiente, excesiva o aberrante puede traer consigo consecuencias fatales. En la infección por SARS-

CoV-2 juegan un papel muy importante las condiciones generales del individuo, así como la cantidad de inóculo viral que posee el paciente ya que influirán sobre la actividad inmunológica y por tanto darán lugar al variado espectro clínico de la COVID-19 (estados asintomáticos, cuadros leves-moderados y los menos, estados graves que pueden conducir a la muerte) y a la aparición de secuelas post-COVID ⁽³⁾.

Ante el actual impacto de esta pandemia y los pocos conocimientos acerca de la inmunopatogenia de esta entidad se realizó la presente revisión bibliográfica, la cual tiene como problema científico ¿Cómo responde el sistema inmune ante la infección por SARS-CoV-2? A dar respuesta mediante el cumplimiento del siguiente objetivo: caracterizar la dinámica de la respuesta inmune frente a la infección por SARS-CoV-2.

MÉTODO

La reciente aparición de la COVID-19 ha estimulado la elaboración de materiales científicos acerca de la misma, con tal motivo, se realizó una exhaustiva búsqueda bibliográfica, en el que se incluyeron artículos originales y de revisión relacionados con la inmunopatología de la infección por SARS-CoV-2 publicados en los idiomas español e inglés, así como referencias bibliográficas que brindan información relevante o antecedentes importantes para el desarrollo de la revisión, independientemente del año de su publicación. Para ello se consultaron las bases de datos PubMed, SciELO y MEDLINE. Se emplearon las siguientes palabras claves y conectores: Sistema inmune, COVID-19 y SARS-CoV-2.

DESARROLLO

El SARS-CoV-2 pertenece al género de los β -coronavirus de la familia *Coronaviridae*, donde miembros como el SARS-CoV y el MERS-CoV dieron lugar a dos previas epidemias en los inicios del siglo XXI, el Síndrome Respiratorio Agudo Severo y el Síndrome Respiratorio del Medio Oriente respectivamente, los cuales, infectan predominantemente las vías respiratorias inferiores y pueden causar neumonía fatal. SARS-CoV-2 presenta una similitud genómica de un 79 % con SARS-CoV y de un 50 % con MERS-CoV. Si bien, este es más transmisible en comparación con ambos (debido principalmente a la gran cantidad de pacientes asintomáticos infectantes), aparentemente es menos patogénico, ya que, tiene una tasa de mortalidad promedio de 3,8 % ^(4,5,6).

Es un virus con un aspecto semejante al de una corona solar, pues presenta una morfología esférica con un diámetro variable entre 60-140 nm junto con espigas “Spikes” de 8 a 12 nm de longitud aproximadamente. Su genoma de ARN monocatenario de polaridad positiva se encuentra asociado a la proteína de la nucleocápside (N) y codifica proteínas no estructurales, como proteasas, helicasas y ARN polimerasas; y proteínas estructurales: de membrana (M), de envoltura (E), y la proteína espiga (S). Esta última está densamente glicosilada y presenta dos dominios S1 y S2 responsables de la invasión, apego y entrada a la célula humana del virus. El dominio de unión al receptor (RBD, por sus siglas en inglés) en S1 interactúa con el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2); mientras que, la subunidad S2 determina la fusión de las membranas del virus y la célula huésped. ECA2 se encuentra altamente expresado en varios órganos como en las células epiteliales de pulmón, especialmente alveolares tipo II, intestino, miocardio, riñón y vejiga; por eso estos órganos constituyen el blanco principal para el virus ^(7,8,9).

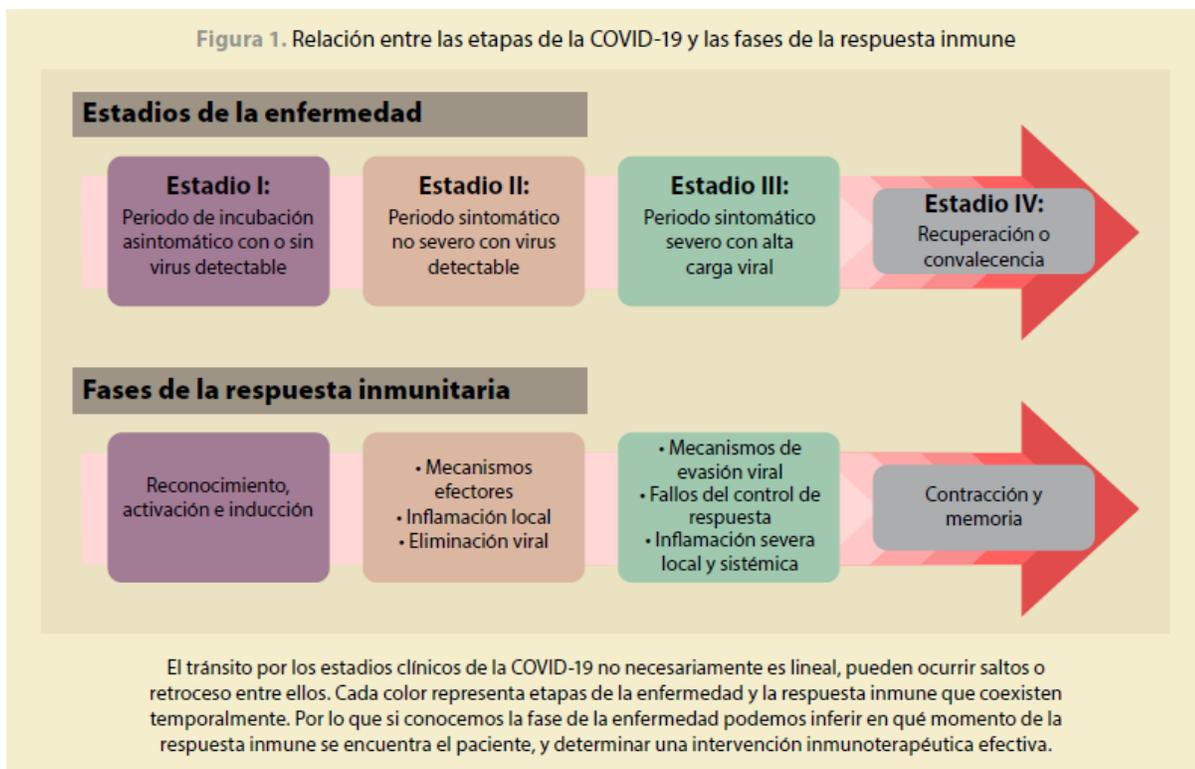
Relación cuadro clínico- respuesta inmune

Siddiqi y Mehra (10) han propuesto tres fases de la COVID-19:

- Estadio I (leve): Infección temprana Síntomas leves y, a menudo, inespecíficos como malestar general, fiebre y tos seca
- Estadio II (moderado): Los pacientes desarrollan una neumonía viral, con tos, fiebre y posiblemente hipoxia (definida como una $PaO_2/FiO_2 < 300$ mmHg)
 - IIa: Con afectación pulmonar, sin hipoxia
 - IIb: Con afectación pulmonar e hipoxia
- Estadio III (grave): Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica: Es la etapa más grave de la enfermedad y, además de la insuficiencia respiratoria, se manifiesta como un síndrome de hiperinflamación sistémica extrapulmonar. Hay afectación de órganos sistémicos y pueden aparecer miocarditis, shock, vasoplejia y colapso cardio-pulmonar.

Según el curso de la COVID-19 se puede dividir en estadios que, al sincronizarse con las etapas de la respuesta inmune (RI) nos permite orientarnos y poder predecir el avance de la enfermedad hacia la severidad o el fallo del sistema inmune, a pesar de que no estén bien esclarecidas las condicionantes de los diferentes cursos clínicos. (Figura 1)

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



Resp
uesta
inmun
e
innata

Lo
primer
o a lo
que se
enfren
ta el
SARS

-CoV-2 es a las defensas constitutivas del sistema inmune innato presentes en el sistema respiratorio tales como la barrera física, formada por el epitelio respiratorio, monocitos-macrófagos y células dendríticas residentes en este tejido, que expelen partículas mediante la tos, el estornudo y el mucus, así como sustancias microbicidas y el surfactante pulmonar. Todas ellas ofrecen resistencia natural a la infección viral evitando su propagación a nivel alveolar con una elevada efectividad, aunque se pueden encontrar afectadas en enfermedades locales crónicas y la diabetes mellitus ^(4,11).

Sin embargo, cuando el coronavirus es capaz de evadir las barreras y acceder a la célula diana, esta lo reconoce mediante los receptores de reconocimiento de patrones (PRR, por sus siglas en inglés) que detectan patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs, por sus siglas en inglés). Autores como Pérez y col.⁽¹²⁾ y Espinosa⁽¹³⁾ coinciden en el papel fundamental que desempeñan en este evento los receptores tipo Toll (TLR), glucoproteínas integrales de membrana que contienen repeticiones ricas en leucina flanqueadas por estructuras características ricas en cisterna en sus regiones extracelulares que participan en la unión al ligando, y un dominio de homología a Toll/receptor para la IL-1 (TIR) en sus colas citoplásmicas, que es esencial para la producción de señales. Se destacan aquellos ubicados en compartimentos intercelulares que censan ARN monocatenario (TLR7 Y TLR8), así como los TLR3 y TLR4. Se presume que en la COVID-19 los TLR3, presentes en los endosomas,

tienen la capacidad de detectar la cadena simple de ARN viral, a pesar de que tradicionalmente reconozcan ARN bicatenario; mientras que los TLR4 localizados en la membrana citoplasmática que detectan lipopolisacáridos pueden identificar a la proteína S (14,15).

La mayoría de los TLR desencadenan una cascada de señales, la cual depende de la proteína adaptadora MyD88 que termina en la formación del inflamosoma y producción de citocinas proinflamatorias, con excepción del TLR3 que utiliza una vía diferente mediada por la proteína adaptadora TIRF (adaptador que contiene el dominio TIR inductor de interferón I) que termina en la producción de interferones y en la respuesta antiviral. Los TLR4 pueden activar ambas vías.

De manera general, el reconocimiento conduce a la activación de la cascada de señalización protagonizada por el factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF- κ B) y factor regulador de interferón 3 (IRF3), lo que da lugar a la estimulación de la respuesta inmune inflamatoria, mediada por citocinas como IL-1, IL-6 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α , de sus siglas en inglés), y a la transcripción, traducción y secreción de interferones tipo I (IFNs-I). Otros receptores del sistema innato también contribuyen a activar la respuesta inmune antiviral, como los receptores tipo-NOD, tipo-RIG y tipo-lectinas C pues parecen relacionarse con el reconocimiento de estructuras virales en las células inmunitarias, los cuales favorecen los procesos de la quimiotaxis y fagocitosis, la producción de citocinas, quimiocinas e IFNs tipo I (15,16,17).

El estado de infección celular junto a la producción de interferón, citocinas proinflamatorias y quimiocinas como: IL-1B (activación de neutrófilos y pirógeno endógeno), IL-6 (activación de neutrófilos), IL-7 (diferenciación de linfocitos T), IL-8 (activación de neutrófilos), IL-9 (factor de crecimiento para linfocitos), IL-10 (suprime la proliferación y producción de citocinas de linfocitos) y TNF- α (activa la respuesta de neutrófilos e incrementa la síntesis de proteína C reactiva), producen cambios en microcirculación local, aumentando la permeabilidad del endotelio vascular permitiendo la entrada de células inmunitarias al tejido como células *natural killer* (NK), monocitos, linfocitos y neutrófilos, activando así a los macrófagos y células dendríticas residentes que tendrán un perfil inflamatorio, que puede culminar en una respuesta hiperinflamatoria responsable de las formas graves de la enfermedad (2,13,18).

Mantlo et al.⁽¹⁹⁾ demuestra la reciente evidencia de que el SARS-CoV-2 es sensible a la acción de los IFNs-I en los inicios de respuesta ya que inhiben la replicación viral al detener el proceso de síntesis de proteínas virales, inducir la degradación del ARN del virus, reprimir la expresión de genes y el ensamble de viriones. Por otra parte, contribuyen a la activación de la fagocitosis mediada por macrófagos y a la actividad citotóxica de los linfocitos NK, además de facilitar la protección de células no infectadas.

Cabe mencionar que la literatura reporta que existen mecanismos de evasión inmunitaria por parte del coronavirus (Li et al.⁽¹⁵⁾; Sin et al.⁽²⁰⁾), impidiendo su reconocimiento por los receptores TLR. Este hecho implica una mayor persistencia viral y una activación de la respuesta inmune retardada cuando el daño tisular es mayor. Tal hecho genera una producción de IFNs-I tardía o insuficiente que conlleva a una señal de injuria muy grande y a un estado hiperinflamatorio local, que producirá una activación desproporcionada del sistema inmune adaptativo y el cuadro de síndrome de activación macrofágica, similar a lo que se observa en una linfocitosis hemofagocítica. Este fenómeno consiste en la expansión y activación excesiva de macrófagos tisulares y linfocitos TCD8+, que exhiben actividad hemofagocítica, que conlleva a la producción de grandes cantidades de citocinas proinflamatorias y genera una “tormenta de citocinas”. De este modo la síntesis de IL-1, IL-6, IL-8, IL-21, factor de necrosis tumoral beta (TNF-β) y proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1) provoca el reclutamiento de linfocitos y leucocitos en el lugar de infección, lo que dinamizaría el cuadro respiratorio. Dicha migración linfocitaria, acompañada fundamentalmente por macrófagos provocaría un daño intersticial que a su vez repercutiría sobre el intercambio gaseoso y comprometería la oxigenación del paciente, evidenciado en las imágenes descritas en las radiografías de tórax y las tomografías pulmonares como neumonía bilateral con imágenes en vidrio esmerilado lo que constituiría la expresión clínica de esto ^(21,22,23).

Desde la perspectiva leucocitaria, los coronavirus infectan de forma primaria a macrófagos (expresan receptores de ECA2 en su membrana). Estos presentan los antígenos a las células T, las activan y conducen a la producción de citocinas asociadas a los diferentes subtipos, destacando el tipo Th17. Posteriormente estas citocinas amplificarán la respuesta inmune. Sin embargo, el retraso en la respuesta IFN tipo 1 comprometerá el control de la replicación viral, provocando la citada afluencia de neutrófilos y monocitos-macrófagos a los pulmones, cuyo aumento y activación persistente derivaría en injuria tisular, incluida la

neumonía o el síndrome de dificultad respiratoria aguda. Es por ello que se recomienda la administración terapéutica de interferón o agonistas de los TLR durante los primeros momentos de la infección para inducir un potente estado antiviral, evitando su uso en etapas posteriores pues estos mismos mecanismos contribuyen a la inflamación y la lesión pulmonar.

La activación del sistema del complemento, llevada a cabo mediante la presencia de daño tisular mayor o mediante complejos inmunológicos de IgM o IgG y virus, permite la opsonización de células infectadas lo que trae como consecuencia una mejor citotoxicidad. Su activación masiva es la explicación más probable de la activación de trombina y los fenómenos trombóticos que se observan en pacientes con formas graves de COVID-19.

Las células dendríticas constituyen el vínculo entre la respuesta inmune innata y la adaptativa pues detectan señales de peligro en los tejidos periféricos asociadas, en este caso, a los PAMPs virales, y trasladan esta información molecular a los órganos linfoides secundarios para estimular la respuesta inmune adaptativa. Para ello, ocurre un proceso de maduración celular que implica modificaciones morfofuncionales en estas células, de manera que ganan en capacidad migratoria, capacidad de presentación de antígenos en el complejo principal de histocompatibilidad (HLA I y II), expresión de moléculas de coestimulación y secreción de citocinas. Se consideran como células presentadoras de antígenos profesionales ya que son las únicas capaces de activar la respuesta de linfocitos T vírgenes auxiliares CD4+ y citotóxicos CD8+. Además, por otra parte, pueden realizar la presentación cruzada de antígenos, o sea, de endocitar antígenos extracelulares (como las células infectadas con virus o partículas virales), procesar estos antígenos y presentarlos tanto en HLA I como HLA II. Este último proceso ha sido fijado por la evolución como estrategia para activar la respuesta citotóxica de linfocitos T CD8+ contra células infectadas con el virus y también células neoplásicas. De hecho, los IFNs tipo I promueven la presentación cruzada de antígenos mediada por células dendríticas ^(11,18).

La presentación de los antígenos es crucial para dar paso a la respuesta inmune adaptativa, generación de memoria inmunológica y por tanto una función protectora a largo plazo.

Inmunidad Adaptativa

La dinámica de la respuesta inmune permite la identificación de las sustancias peligrosas para el organismo, primero por la respuesta innata que debe eliminar o limitar la infección y si

no lo logra, dar tiempo para que se orqueste la respuesta inmune adquirida. Esta respuesta inmune, también llamada adaptativa, se caracteriza por ser mediata, extremadamente diversa, recuerda encuentros anteriores con el antígeno por lo que cada contacto posterior al primer encuentro es más eficaz. Esta está constituida por los linfocitos T y B y sus productos (linfocinas y anticuerpos).

La respuesta antiviral, por parte del sistema adquirido, está mediada fundamentalmente por los anticuerpos y los linfocitos T CD8+, aunque la actividad auxiliadora de los linfocitos T CD4+ es muy relevante. Estos permiten la activación del efecto citotóxico en los linfocitos T CD8+, la maduración de la respuesta de anticuerpos en los linfocitos B (incremento de la afinidad por hipermutación somática, cambio de clase de IgM a IgG), y adicionalmente, determinan el establecimiento de la memoria inmunológica ⁽¹⁸⁾.

La activación de linfocitos B y la consecuente respuesta de anticuerpos son muy relevantes en el control de la infección viral. Se ha demostrado que las glicoproteínas S de los coronavirus son altamente inmunogénicas, y se ha conseguido mapear para el agente causante del MERS, un epítipo lineal para el virus con alta capacidad de activar la respuesta de linfocitos B y T. La seroconversión tardía de pacientes con cuadros de SARS y MERS se relacionó con mal pronóstico, lo que evidenciaba la relevancia de los anticuerpos en la respuesta antiviral contra estos virus.

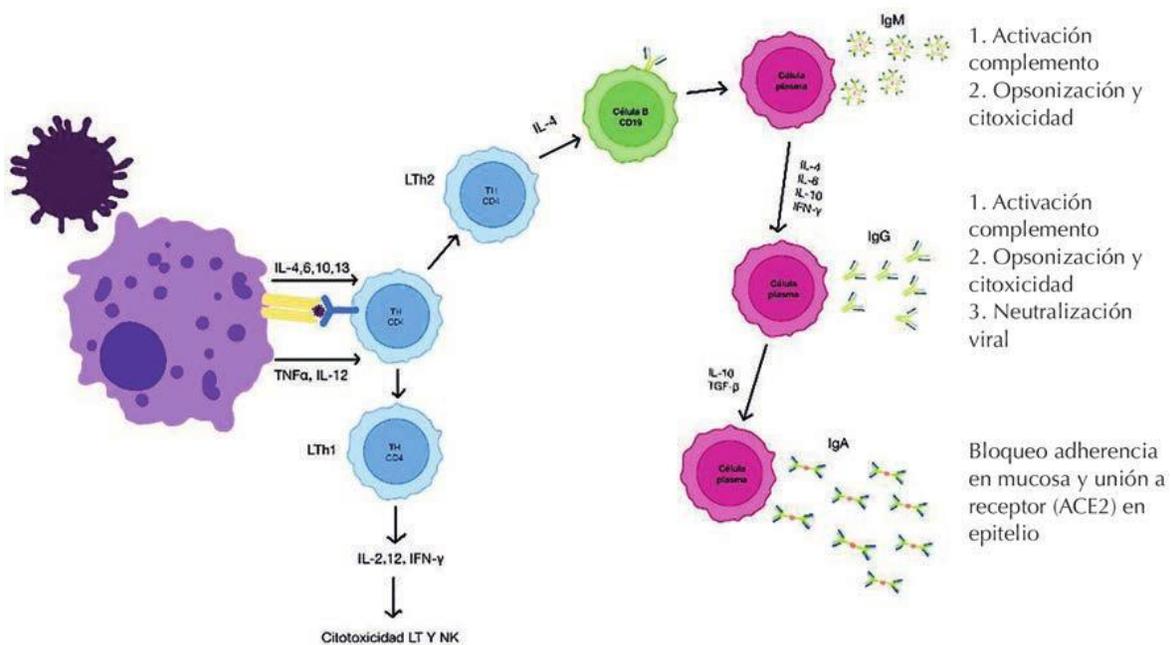
➤ Inmunidad Adaptativa Celular

Los macrófagos, en el sistema inmune innato, fagocitan las células muertas por la infección viral y se activan, expresando en su superficie marcadores de activación (moléculas del MHC-II, CD80, CD86), viajan por capilares linfáticos a los ganglios cercanos “buscando” linfocitos T colaboradores o helper (LTh por sus siglas en inglés), cuyo receptor (TCR) reconozca péptidos del virus que están colocados en la superficie del MHC-II. Cuando estas dos células se encuentran, se lleva a cabo la sinapsis inmunológica, donde el macrófago u otra célula presentadora de antígenos profesional (linfocito B o célula dendrítica) activada, le presenta a los LTh, un péptido viral. Cuando los LTh reciben las señales adecuadas (reconocimiento de péptido y señales de coestimulación en el macrófago) se activan y empiezan a proliferar y a producir diferentes patrones de citocinas ⁽¹³⁾.

Existen dos subpoblaciones de linfocitos T, los LTh (CD4+) y los T citolíticos o citotóxicos (CD8+ o LTc). Los linfocitos T CD4+CD3+ con acción auxiliadora se dividen de acuerdo con

el perfil de citocinas que producen en Th1, Th2, Th17, Th foliculares (Thf) y T reguladores (Treg), entre otros. Si en el microambiente donde se lleva a cabo esta presentación de antígeno existen muchas citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, Factor de necrosis tumoral α e IL-12, el linfocito Th se diferencia como Th1 y produce grandes cantidades de IL-2 e interferón gamma (IFN- γ) que estimulan a las células asesinas naturales (NK) y linfocitos T CD8+ para llevar a cabo la citotoxicidad y muerte por apoptosis de las células infectadas por el virus. Los LTc viajan al sitio donde está la infección (vías aéreas altas y bajas) y detectan células infectadas por el virus que expresan en su superficie MHC-I con péptidos del virus.

Por lo general, al activarse la respuesta inmune en el ganglio, también existen en el microambiente citocinas (IL-4, IL-6, IL-10 e IL-13) que favorecen la diferenciación de algunos LTh hacia un perfil Th2. Los LTh2 producen más IL-4 e IL-10 que, en conjunto con el IFN- γ de los LTh1, favorecen que los linfocitos B que reconozcan antígenos virales produzcan



anticuerpos ⁽¹³⁾. (Figura 1)

Figura 1: La respuesta inmunitaria adaptativa frente a SARS-CoV-2

Los estudios en pacientes infectados por el SARS-CoV.2 demuestran que existe un aumento del patrón Th17, sobre todo del subtipo CCR6+ que son altamente proinflamatorios. Los linfocitos Th17 se caracterizan por la producción de citocinas proinflamatorias (IL-17, IL-21 e IL-22), estimula a fibroblastos, células endoteliales, macrófagos y células epiteliales en la

producción de otros mediadores solubles involucrados en la infiltración de células inflamatorias y la destrucción tisular, los que incluyen IL-1, IL-6, TNF- α , NOS-2, metaloproteasas y quimiocinas, como KC (C quimiocina), MCP-1 (Proteína Quimioatrayente de Monocitos 1) y MIP-2 (Proteínas Inflamatorias de Macrófagos). En pacientes con neumonía causada por SARS-CoV-2, los linfocitos Th17 producen “in vitro” grandes cantidades de IL-17, lo que favorece la inflamación y activación de los neutrófilos, promueve la producción de los eosinófilos en la médula ósea y el reclutamiento y la extravasación de estos a los pulmones, además la IL-17 puede favorecer miocarditis y miocardiopatías en el curso de la infección.

Otros hallazgos demuestran que, en los ancianos, predomina la respuesta mediada por linfocitos Th1, fundamentalmente mediada por TNF- α (Factor de necrosis tumoral α), INF- γ e IL-2, con gran acción inflamatoria, mientras que, en los enfermos más jóvenes, se evidencia una mayor respuesta Th2, con producción de citocinas de menor acción pro-inflamatoria, principalmente IL-4, IL-5 e IL-10. Esto explica porqué los enfermos que tienden a la gravedad son principalmente adultos mayores.

En los pacientes se han encontrado proporciones elevadas de linfocitos T proinflamatorios CD4+CCR6+ y Linfocitos T CD8+ con altas cantidades de gránulos citotóxicos. Estas poblaciones linfocitarias podrían explicar parcialmente el grave daño al sistema inmune. En otros pacientes con infección grave también se han observado linfopenias, mayor relación neutrófilos/linfocitos, menor cantidad de monocitos, eosinófilos y basófilos, en comparación con los pacientes sin síntomas de la enfermedad.

Las investigaciones revelan que dentro de los grupos celulares más afectados están los Linfocitos T (CD4+ y CD8+), que se encuentran por debajo de los valores normales y fue más evidente en el caso de los Linfocitos T CD4+ de pacientes graves. Por otro lado, los Linfocitos T CD4+CD45RA+ (vírgenes) se incrementan mientras que los Linfocitos T CD4+CD45RO+ (memoria) disminuyen. El nivel de activación solo disminuye en los LT CD8+CD28+ junto con una disminución de Linfocitos T CD4+ reguladores vírgenes (CD45RA+CD127Low+) e inducidos (CD45RA+CD127Low+). Estos datos también sugieren que el sistema inmune está desregulado durante el curso de la enfermedad por SARS-CoV-2 y esta es más crítica cuando el paciente tiene comorbilidades como hipertensión, diabetes, enfermedad obstructiva pulmonar crónica y complicaciones cardiovasculares ⁽⁹⁾.

Estudios de citometría de flujo han permitido observar que un alto índice (Th virgen/Th de memoria) se presenta en los casos con formas graves. La baja población en linfocitos TCD4+CD45RO se asocia a una disminución en la respuesta inmune, puesto que los linfocitos de memoria tienen una mayor capacidad de expansión clonal y diferenciación a células efectoras. A pesar de que se trata de una nueva forma de coronavirus, contra la cual no se cuenta con una inmunidad preexistente; estos datos hacen pensar que puede existir reactividad cruzada con formas anteriores de coronavirus. Mediante esta hipótesis se afirmaría que los pacientes con células de memoria a los brotes anteriores de coronavirus están en ventaja inmunológica durante la infección por la COVID-19. El sustento de este planteamiento se basa en que la COVID-19 tiene un 50 % y 79 % de similitud con sus predecesores MERS y SARS, respectivamente. Por lo que no es extraño encontrar antígenos comunes entre los tres virus ⁽¹²⁾.

Los pacientes infectados por SARS-CoV-2 muestran alteraciones en varias poblaciones de linfocitos B, fundamentalmente en las células de memoria IgM (CD19+IgM+IgD-CD27+) y las post-“switched” (CD19+IgM-IgD-CD27+). En contraste, las células B CD27-IgD- y los plasmablastos CD27+CD38+CD138+ generalmente se encuentran aumentados. En algunos enfermos, los plasmablastos representan más de 30 % de las células B circulantes, de forma similar a lo que ocurre en otras infecciones virales, como dengue y ébola.

La respuesta de los linfocitos B en pacientes con COVID-19 ocurre conjuntamente con la activación de los linfocitos Th alrededor de una semana después de iniciados los síntomas. La producción de anticuerpos no se relaciona con una mayor frecuencia de plasmablastos. La carencia de esta proporción sugiere que la gran respuesta de plasmablastos parece estar generada más contra el antígeno SARS íntegro que contra la espiga y, estar dirigida por la inflamación, siendo no específica y de baja afinidad ⁽²⁵⁾.

➤ Inmunidad Adaptativa Humoral

En cuanto a la respuesta de anticuerpos, se demuestra que los pacientes presentan IgM al 9no día de iniciada la infección y el cambio a IgG ocurre alrededor de dos semanas después. Estos anticuerpos detectados en los pacientes muestran reactividad cruzada con el SARS, pero no con otros tipos de coronavirus. Por otro lado, estudios de los epítopes de la proteína S para los linfocitos B demuestran que la mayor inmunogenicidad se encuentra en tres regiones discontinuas denominadas S1, S2 y S3. La región S2 está relacionada con los

mecanismos de fusión del virión con la membrana celular, por lo cual los anticuerpos generados contra el epítotope S2 tendrán un efecto neutralizador contra el virus. Así mismo, esta región es muy conservada entre los virus SARS-CoV y MERS-CoV, de ahí que estos anticuerpos tendrían efecto de protección cruzada. Sin embargo, los estudios experimentales demuestran que el epítotope S2 es menos accesible en el virus libre y solo se expone durante el proceso de entrada a la célula hospedera a través de un cambio conformacional del virus. Este fenómeno puede explicar una baja efectividad neutralizante de los anticuerpos generados contra este epítotope ⁽¹²⁾.

También es importante la producción de IgA en mucosas que evite la adherencia del SARS-CoV-2 a su receptor (ACE), en caso de volver a tener contacto con el virus en el futuro. A pesar de que se ha visto una adecuada inducción de anticuerpos tipo IgG e IgA en los pacientes recuperados de COVID-19, en la actualidad se desconoce cuál será la duración y la eficacia de la protección a largo plazo.

La respuesta inmune humoral efectiva provee la producción de anticuerpos (Ac) neutralizantes que eliminen 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.

En los modelos SARS-CoV, se determinó que la IgG anti-S (S-IgG), en los pulmones infectados, causa lesiones pulmonares agudas graves al cortar la respuesta de resolución de la inflamación. La presencia de S-IgG antes del aclaramiento viral, suspendió las respuestas de cicatrización de heridas y promovió la producción de IL-8 y el reclutamiento y acumulación de monocitos/macrófago proinflamatorios. Las respuestas de anticuerpos neutralizantes anti-S de SARS-CoV, se desarrolla significativamente más rápido en pacientes críticos ⁽⁴⁾.

CONCLUSIONES

El sistema inmune juega un rol fundamental en la evolución de la COVID-19. La activación de la inmunidad innata genera una respuesta antiviral y un estado proinflamatorio que combate la infección. Sin embargo, los mecanismos de evasión inmunitaria del SARS-CoV-2 conducen a una respuesta inmune innata tardía, donde se afecta la eficiencia de la respuesta

inmune adaptativa, que se asocia a complicaciones y estados graves de la enfermedad al producirse los fenómenos de hiperinflamación, tormenta de citoquinas y linfopenia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Salud.msp.gob.cu[Internet]. La Habana: Ministerio de Salud Pública; c [21 May 2021]. Disponible en: <http://salud.msp.gob.cu/>
2. Alvarado AI, Bandera AJ, Carreto BLE, Pavón RGF, Alexandre GA. Etiología y fisiopatología del SARS-CoV-2. Rev Latin Infect Pediatr 2020; 33 (1): 5-9. [Internet]. 2020 [citado (2021 Abr 28); 33(1): [aprox. 5 p.]. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.35366/96667>
3. Hernández J, Prieto S, Ríos R, Lledó G, Araujo O. Respuesta Inmunoinflamatoria en la COVID-19. En: Cervera R, Espinosa G, Ramos M, Hernández J, eds. Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Diagnóstico y Tratamiento. Barcelona: Editorial Médica Panamericana; 2020. p. 1-17.
4. Suárez A, Villegas CA. Características y especialización de la respuesta inmunitaria en la COVID-19. Rev Fac Med. 2020; 63(4):7-18. <http://doi.org/10.22201/fm.24484865e.2020.63.4.02>
5. Zi-Wei Y, Shuofeng Y, Kit-San Y, Sin-Yee F, Chi-Ping C, Dong-Yan J. Zoonotic origins of human coronaviruses. Int. J. Biol. Sci. [online]. 2020 [cited 2021 Mar 31]; 16(10): [aprox. 12 p.]. Available from: <http://doi.org/10.7150/ijbs.45472>
6. Dae-Gyun A, Hye-Jin S, Mi-Hwa K, Sunhee L, Hae-Soo K, Jinjong M, et al. Current Status of Epidemiology, Diagnosis, Therapeutics, and Vaccines for Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). J. Microbiol. Biotechnol. [online]. 2020 [cited 2021 Mar 31]; 30(3): [aprox. 12 p.]. Available from: <http://doi.org/10.4014/jmb.2003.03011>
7. 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):331-37.
8. Chan, J.F., Kok, K.H., Zhu, Z., Chu, H., To, K.K., Yuan, S., Yuen, K.Y., 2020. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. Emerg. Microb. Infect. 9(1):221–36.

9. Lozada-Requena I, Núñez Ponce C. COVID-19: respuesta inmune y perspectivas de intervenciones terapéuticas. Rev Peru Med Exp Salud Publica [Internet]. 2020 [citado (2021 Abr 25)]; 37(2): [aprox. 7 p.]. Disponible en <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2020.372.5490>
10. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal. J Heart Lung Transplant [Internet]. 2020 [cited 2021 May 10]; 39(5): [aprox. 3 p.] Available from: <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.012>
11. Ahmed-Hassan H, Sisson B, Shukla RK, Wijewantha Y, Funderburg NT, Li Z, Hayes D Jr, et al. Innate Immune Responses to Highly Pathogenic Coronaviruses and Other Significant Respiratory Viral Infections. Front. Immunol. [Internet]. 2020 [cited 2021 May 10]; 11(1979): [aprox. 18 p.]. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01979>
12. Pérez M, Pardo D, Acosta JR, Alonso A. Aproximación a la dinámica de la respuesta inmune en la infección por la COVID-19. Rev Panorama [Internet]. 2020 [citado (2021 Abr 24)]; 15(3): [aprox. 6 p.]. Disponible en <http://www.revpanorama.sld.cu/index.php/panorama/article/view/1265>
13. Espinosa-Rosales FJ. Inmunopatología de la infección por virus SARS-CoV-2. Acta Pediatr Méx [Internet]. 2020 [citado (2021 Abr 22)]; 41 (Supl 1): [aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://ojs.actapediatrica.org.mx/index.php/APM/article/view/2070/0>
14. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Inmunología Celular y Molecular. Octava Edición. Barcelona: Elsevier, S.L.U., 2015; p:54-9.
15. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zouh P, et al. Coronavirus infections and immune responses. J Med Virol [Internet]. 2020 [Cited 2021 May 20]; 92: [aprox. 8 p.]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/jmv.25685>
16. López GT, Ramírez MLP, Torres MS. Participantes de la respuesta inmunológica ante la infección por SARS-CoV-2. Alerg Asma Inmunol Pediatr [Internet]. 2020 [citado (2021 Abr 24)]; 29(1): [aprox. 11 p.]. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.35366/93321>
17. Prompetchara E, Ketloy C, 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.
18. León Delgado J, Pareja Cruz A, Aguilar Ramirez P, Enriquez Valencia Y, Quiroz Carrillo C, Valencia Ayala E. SARS-CoV-2 y sistema inmune: una batalla de titanes. Rev Horiz

- Med [Internet]. 2020 [citado (2021 Abr 29)]; 20(2): [aprox. 7 p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.24265/horizmed.2020.v20n2.12>
19. Mantlo E, Bukreyeva N, Maruyama J, Paessler S, Huang C. Antiviral Research [Internet]. 2020 [cited 2021 May 10]; 179(104811): [aprox. 5 p.]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104811>
20. Sin-Yee F, Kit-San Y, Zi-Wei Y, Chi-Ping C, Dong-Yan J. A tug-of-war between severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and host antiviral defence: lessons from other pathogenic viruses. Emerging Microbes & Infections [Internet]. 2020 [Cited 2021 May 10]; 9: [aprox 13 p.]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7103735/pdf/TEMI_9_1736644
21. Yazdanpanah F, Hamblin MR, Rezaei N. The immune system and COVID-19: Friend or foe? Life Sciences [online]. 2020 [cited 2021 Abr 31]; 256: [aprox. 6 p.]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117900>
22. Vabret N, Samstein R, Fernández N, Merad M. Advancing scientific knowledge in times of pandemics. Nat. Rev. Immunol. [online]. 2020 [cited 2021 Abr 31]; 20(338): [aprox. 2 p.]. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0319-0>
23. Vabret N, Britton GJ, Gruber C, Hegde S, Kim J, Kuksin M, et al. Immunology of COVID-19: Current State of the Science Immunity. Immunity [online]. 2020 [cited 2021 Abr 31]; 52(6): [aprox. 33 p.]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.05.002>
24. García-Salido A. Revisión narrativa sobre la respuesta inmunitaria frente a coronavirus: descripción general, aplicabilidad para SARS-COV-2 e implicaciones terapéuticas. An Pediatr. 2020;93(1):60-7
25. Marsán Suárez V, Casado Hernández I, Hernández Ramos E. Respuesta inmune adaptativa en la infección por SARS-CoV-2. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia [Internet]. 2020 [citado (2021 Abr 26)]; 36: [aprox. 11 p.]. Disponible en <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/1313>