

Respuesta inmune disfuncional en pacientes con COVID-19. ¿Qué nos dice la evidencia?

ALFONSO MORAGA V.¹, DIEGO ARENAS L.²

Dysfunctional immune response in COVID-19 patients. What does the evidence tell us?

Abstract

In December 2019 a novel coronavirus (SARS-CoV-2) was identified in Wuhan, China, and became rapidly the worst pandemic in 100 years. Coronaviruses are respiratory viruses that can cause diseases ranging from mild to fatal lower respiratory tract infections. In a fraction of the affected patients, coronavirus disease 2019 (COVID-19), caused by SARS-CoV-2, can lead to acute respiratory distress syndrome (ARDS) and intensive care unit (ICU) admission, both associated with high mortality. To date, the existing evidence suggests a leading role of the immune system in the pathogenesis of severe COVID-19, including mechanisms associated with hyperinflammation, immune evasion, cytokine release syndrome, depletion of functional T cells, and ineffective humoral immunity. Here we discuss the current evidence regarding these findings.

Keywords: *Coronavirus disease 2019, cytokine release syndrome, immune evasion, T-cell depletion, acute respiratory distress syndrome*

Introducción

En diciembre de 2019 fue descubierto en la provincia de Wuhan, China, un nuevo coronavirus, el SARS-CoV-2, causante de la enfermedad respiratoria aguda denominada Coronavirus disease 2019 (COVID-19)¹. Esta enfermedad se ha propagado rápidamente a todos los continentes, causando cientos de miles de muertos a nivel mundial, convirtiéndose así en la peor pandemia en más de 100 años desde la gripe española de 1918. Los coronavirus son una gran familia de virus res-

1. Inmunólogo. Servicio de Medicina, Hospital Regional de Talca, Chile. Docente, Facultad de Medicina Universidad Católica del Maule, Talca, Chile.

2. Interno de Medicina. Facultad de Medicina, Universidad Católica del Maule, Talca, Chile.

Correspondencia

Dr. Alfonso Moraga Véliz

E-mail: a.moragatalca@gmail.com

piratorios causantes de enfermedades que van desde una simple gripe hasta el síndrome respiratorio del Medio Este (MERS), o el síndrome respiratorio severo agudo (SARS), ambos de origen zoonótico, que pueden desencadenar infecciones letales del tracto respiratorio inferior³.

Esta enfermedad se presenta más frecuentemente con fiebre, tos seca, dificultad respiratoria, y fatiga¹. Sin embargo, un porcentaje de los pacientes, principalmente adultos mayores, desarrolla-

rán complicaciones, tales como un síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), requiriendo admisión a una unidad de cuidados intensivos (UCI)^{4,5}. Hasta la fecha no existe suficiente evidencia para comprender completamente la fisiopatología de esta enfermedad, sin embargo muchos estudios sugieren un rol protagónico del sistema inmune en la patogénesis del COVID-19 severo, mediante mecanismos asociados a la inflamación exacerbada, evasión inmune, el síndrome de liberación de citoquinas, la depleción de células T funcionales y una respuesta inmune humoral deficiente^{2,4,5,6}. A continuación discutimos la evidencia actual en relación al sistema inmune y su rol en la patogénesis y severidad del COVID-19 con el fin de enfatizar la necesidad de nuevas investigaciones para el desarrollo de terapias efectivas.

Entrada del virus y respuesta inmune innata

El SARS-CoV-2, mediante su glicoproteína de superficie Spike (S) se une a los receptores celulares de membrana de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) y a la proteasa transmembrana de serina 2 (TMPRSS2), presentes en las células del tracto respiratorio inferior, ingresando a ellas mediante endocitosis para luego liberar su material genético en el citosol y permitir la replicación viral¹. El 83% de los receptores ACE2 son expresados por las células alveolares epiteliales tipo II, sin embargo, también se encuentran en otros tejidos, tales como el corazón, riñón, intestino y endotelio⁷.

Para montar una respuesta inmune antiviral, las células inmunes innatas deben detectar la invasión del virus, esto ocurre mediante el reconocimiento de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs), que en el caso de los virus de RNA como el coronavirus, se realiza principalmente por los receptores tipo toll 7 (TLR7)⁸. Luego de la detección del ma-

terial genético viral, se induce la producción de interferón (IFN) tipo I, cuya cascada de señalización activará genes claves para el control de la replicación viral y la elaboración de una respuesta inmune adaptativa efectiva^{9,10}. Sin embargo, algunos estudios han mostrado defectos en la generación de esta respuesta inmune inicial, con una liberación tardía de IFN tipo I, lo que impediría una respuesta antiviral temprana adecuada y podría explicar la severidad de la enfermedad en algunos pacientes^{7,11}.

Otros estudios han apoyado la teoría de una desregulación de esta respuesta inmune inicial, ya que, además, se ha observado en los pacientes con enfermedad severa una tendencia a la linfopenia de células T, un aumento en la proliferación de macrófagos y una tormenta de citoquinas¹². Este marcado incremento en la concentración de citoquinas y quimioquinas en el sitio de infección, atrae diversas células inflamatorias, tales como neutrófilos y monocitos, lo que resulta en una infiltración excesiva del tejido pulmonar por parte de estas células produciendo el daño observado en el parénquima pulmonar¹¹.

También se ha observado en los pacientes con COVID-19, una sobreexpresión del receptor NKG2A en la superficie de los linfocitos T CD8+ y células NK. Este receptor es de carácter inhibitorio, por lo que su activación mediante los ligandos afines inhibe la función efectora de estas células, comprometiendo así severamente la respuesta inmune innata antiviral¹³.

Aún no está claro si el SARS-CoV-2 es capaz de infectar células inmunes, ya que solo un pequeño porcentaje de macrófagos residentes pulmonares derivados de monocitos, expresan el receptor ACE2 en su superficie, e incluso existe la posibilidad de que el virus pudiese utilizar una vía de entrada alterna a estas células, o mediante el mecanismo de amplificación de la infección dependiente de anticuerpos (ADE por sus siglas en inglés)¹⁴.

Defectos en la inmunidad adaptativa

La activación del TLR7 endosómico por parte del SARS-CoV-2 y la consiguiente secreción de citoquinas proinflamatorias, resulta en la formación de células T CD8+ citotóxicas específicas, y a través de las células T CD4+ auxiliares, se produce la formación de células B antígeno-específicas y la consiguiente generación de anticuerpos neutralizantes del virus, produciendo así una respuesta inmune adaptativa capaz de controlar la infección viral y permitir la recuperación clínica¹⁵. Sin embargo, algunos estudios han señalado que como consecuencia de la masiva liberación de citoquinas proinflamatorias por parte de las células endoteliales pulmonares y macrófagos derivados de monocitos inflamatorios en la infección por SARS-CoV-2, estas subpoblaciones de células T estarían defectuosas, impidiendo su habilidad para cebar células dendríticas y comprometiendo la función de estas últimas junto con la de los macrófagos, de eliminar los patógenos invasores, llevando a una falla en la generación de una respuesta inmune adaptativa efectiva⁷. Otros autores han observado que cuando el organismo es incapaz de producir una respuesta adaptativa adecuada frente al virus, la inflamación persistente generada por la inmunidad innata puede llevar a un SDRA y compromiso multiorgánico¹⁶.

Es posible que el SARS-CoV-2 comparta algunas características con otros virus de su misma familia, como lo es el MERS-CoV, el cual durante la infección disminuía la expresión de MHC I y MHC II en los macrófagos y células dendríticas infectadas reduciendo la activación de células T, y evadiendo los mecanismos de inmunidad adaptativa⁸. La elevada secreción de citoquinas proinflamatorias por parte de macrófagos aberrantes en el sitio de infección del SARS-CoV-2, genera señales quimiotácticas que atraen células inmunes,

principalmente monocitos y linfocitos T. Este reclutamiento de células desde el torrente sanguíneo junto con la infiltración de linfocitos en la vía aérea podría explicar la linfopenia y el cociente de neutrófilos/linfocitos elevado observado en alrededor del 80% de los pacientes con infección por SARS-CoV-2^{11, 17, 18}. Un estudio de 128 casos mostró que las células T CD8+ se encontraban en mayor cantidad que las T CD4+, y además presentaban una función mejorada, aunque no está claro aún si esta respuesta de células T es suficiente para evitar una reinfección, lo cual requerirá mayor estudio¹⁴. Otra investigación reveló además altos niveles séricos de IL-10 en los pacientes con COVID-19, la cual sería responsable de la expresión de marcadores de agotamiento celular en la superficie de los linfocitos T, tales como el PD-1 y el Tim-3, con lo que se condicionaría aún más la función de los linfocitos T remanentes y por ende la generación de una respuesta inmune adaptativa adecuada, facilitando la proliferación viral y el desarrollo de una enfermedad severa¹⁹.

Respuesta inmune humoral

La respuesta inmune humoral, especialmente la producción de anticuerpos neutralizantes específicos en contra del SARS-CoV-2, juega un rol protector al limitar la infección en una etapa tardía y prevenir una reinfección futura¹⁴. Un estudio de casos finlandés, que evaluó muestras séricas de pacientes convalecientes mediante la técnica Western Blot (WB), mostró una respuesta importante de anticuerpos en contra de las proteínas virales S y N, confirmando el rol de estas proteínas como principales candidatas para test diagnósticos²⁰.

Muestras recolectadas de 173 pacientes hospitalizados con COVID-19 mostraron una tasa de seroconversión de 82,7% para IgM y 64,7% para IgG específicas en contra del virus, con un tiempo medio de seroconversión

de 12 y 14 días respectivamente²¹. Está producción de anticuerpos neutralizantes pareciera relacionarse inversamente con la magnitud de la carga viral presente en la vía aérea, lo que requiere mayor estudio²². Además, se ha descrito que los títulos de anticuerpos, a partir de la segunda semana de iniciada la enfermedad, se correlacionan directamente con la severidad de esta, pudiendo utilizarse como un marcador de mal pronóstico en los pacientes²¹. En estudios previos de seguimiento realizados tras el brote de SARS-CoV, se observó que los anticuerpos de tipo IgG contra el virus, fueron detectables solamente hasta 6 años luego de la infección, lo que hace suponer que la producción de células B de memoria también estaría disminuida frente al SARS-CoV-214. Debido a que no existe una eliminación abrupta del virus durante el peak de la seroconversión, se cree que existe un patrón de glicosilación en sitios claves de la proteína S del virus, lo que atenuaría la respuesta de anticuerpos neutralizantes, sin embargo, esto no ha sido esclarecido completamente aún. De todas formas, el desarrollo de vacunas debe enfocarse particularmente en la inducción de respuestas potentes de anticuerpos, con el objetivo de aumentar su efectividad²³.

Síndrome de liberación de citoquinas

Al igual que en los brotes previos de SARS-CoV y MERS-CoV, como consecuencia de la

infección por SARS-CoV-2 se puede gatillar una respuesta incontrolada de liberación de citoquinas y quimioquinas como consecuencia de la activación excesiva de macrófagos tisulares derivados de monocitos, incluidas las IL-2, IL-6, IL-7, IL-10, IL-12, TNF- α , el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), IP-10, MCP1 y la proteína inflamatoria macrofágica 1 α (MIP1 α), fenómeno conocido como síndrome de liberación de citoquinas (SLC) o “tormenta de citoquinas”^{7, 18}. Esta gran producción de citoquinas proinflamatorias, junto con la apoptosis de células epiteliales y endoteliales pulmonares, causan un aumento en la permeabilidad vascular, fuga plasmática, edema alveolar y coagulación intravascular diseminada, lo que se asocia directamente con la severidad de la enfermedad¹¹. Esta reacción inflamatoria exacerbada puede conducir a un SDRA, falla respiratoria, daño multiorgánico, shock y finalmente muerte^{8, 24}. Un reporte reciente de pacientes hospitalizados con COVID-19 severo, quienes habían desarrollado coagulopatía y múltiples infartos, mostró además la presencia de títulos no cuantificados de anticuerpos antifosfolípidos en el plasma²⁵. Otro estudio realizado en pacientes admitidos en UCI que requirieron soporte ventilatorio invasivo reveló que el GM-CSF y la IL-6 serían los principales responsables de la tormenta inflamatoria, que puede provocar disfunción del intercambio gaseoso a nivel alveolar, y culminar con el desarrollo de un SDRA²⁶.

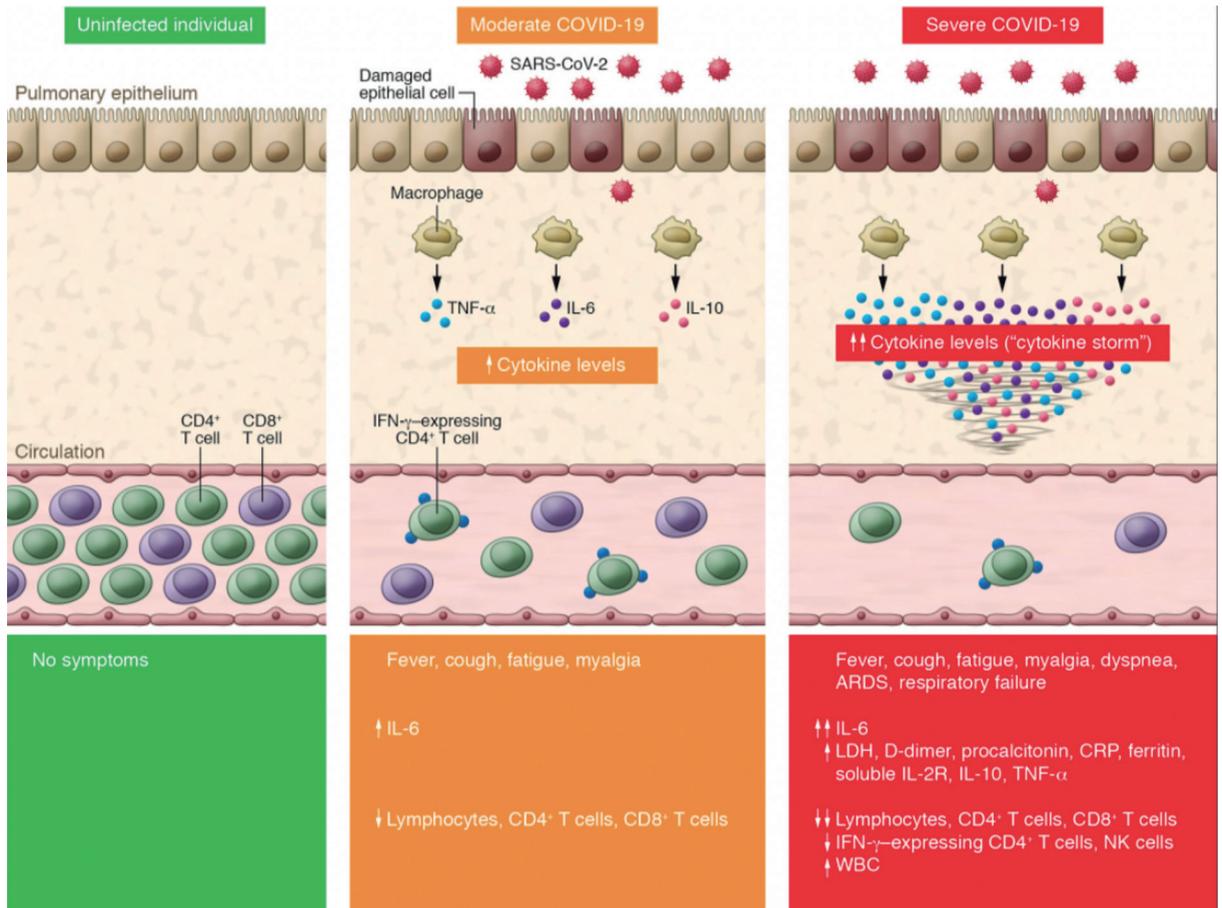


Figura 1. La tormenta de citoquinas junto con la linfopenia de células T se asocia con la severidad del COVID-19. Los esquemas muestran los distintos escenarios de la enfermedad, desde individuos sanos (izquierda) hasta un cuadro severo (derecha). Tomado de Pedersen, et al., 2020¹⁷.

Por lo tanto, existen diversos estudios que señalan a la tormenta de citoquinas y principalmente a la IL-6 como un factor clave en los casos de enfermedad severa asociados a una alta mortalidad^{8, 27}.

Los niveles séricos elevados de ferritina, lactato deshidrogenasa (LDH), dímero D, procalcitonina, proteína C reactiva (PCR), velocidad de sedimentación eritrocitaria (VHS) y citoquinas inflamatorias son característicos del SLC, y en conjunto con la linfopenia de células T se pueden utilizar como criterios de severidad para clasificar a los pacientes con COVID-19 y evaluar una posible terapia in-

munosupresora^{17,28} (ver figura 1).

Dentro de los medicamentos investigados se encuentra el Tocilizumab, un anticuerpo monoclonal que puede inhibir específicamente las dos formas del receptor de IL-6, tanto la de membrana (mIL-6R) como la forma soluble (sIL-6R), el cual fue estudiado en un grupo de 21 pacientes chinos con COVID-19 severo que requirieron manejo en UCI, estos pacientes presentaron mejoría inmediata en los días siguientes de iniciado el tratamiento, lo que se vio reflejado tanto en sus parámetros clínicos, imagenológicos y de laboratorio. Esto sugiere a la IL-6 como un blanco terapéutico que re-

quiere mayor investigación clínica²⁶. Existen además otras drogas biológicas que bloquean selectivamente ciertas citoquinas inflamatorias, tales como los inhibidores del TNF- α , anti-IL-1 e inhibidores JAK, que pudiesen significar una alternativa terapéutica en los pacientes más críticos, por lo que deben ser considerados en futuras investigaciones²⁹.

Conclusiones

A pesar de la escasa evidencia existente en la actualidad respecto de los mecanismos moleculares involucrados en la patogenia del COVID-19, queda claro que el sistema inmune juega un rol protagónico en la respuesta inflamatoria exacerbada observada en los pacientes con enfermedad severa. Se requiere mayor investigación acerca de estos mecanismos inmunopatológicos, con el objetivo de encontrar nuevas vías terapéuticas que permitan el desarrollo de intervenciones farmacológicas efectivas.

Referencias

1. Guo Y-R, Cao Q-D, Hong Z-S, Tan Y-Y, Chen S-D, Jin H-J, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Military Medical Research* 2020;7. doi:10.1186/s40779-020-00240-0.
2. Shi Y, Wang Y, Shao C, Huang J, Gan J, Huang X, et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death & Differentiation* 2020. doi:10.1038/s41418-020-0530-3.
3. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunologic features in severe and moderate Coronavirus Disease 2019. *Journal of Clinical Investigation* 2020. doi:10.1172/jci137244.
4. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine* 2020. doi:10.1056/nejmoa2002032.
5. Wang Z, Yang B, Li Q, Wen L, Zhang R. Clinical Features of 69 Cases with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clinical Infectious Diseases* 2020. doi:10.1093/cid/ciaa272.
6. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet* 2020;395:497–506. doi:10.1016/s0140-6736(20)30183-5.
7. Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Sirotti S, Marotto D, Ardizzone S, Rizzardini G, et al. COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome? *Clinical and Experimental Rheumatology* 2020 Mar-Apr;38(2):337-342.
8. Prompetcha E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology* 2020;38:1–9. doi:10.12932/ap-200220-0772.
9. Saghazadeh A, Rezaei N. Immune-epidemiological parameters of the novel coronavirus – a perspective. *Expert Review of Clinical Immunology* 2020;1-6. doi:10.1080/1744666x.2020.1750954.
10. Nikolich-Zugich J, Knox KS, Rios CT, Natt B, Bhattacharya D, Fain MJ. SARS-CoV-2 and COVID-19 in older adults: what we may expect regarding pathogenesis, immune responses, and outcomes. *GeroScience* 2020. doi:10.1007/s11357-020-00186-0.
11. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the `Cytokine Storm' in COVID-19. *Journal of Infection* 2020. doi:10.1016/j.jinf.2020.03.037.
12. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clinical Infectious Diseases* 2020. doi:10.1093/cid/ciaa248.
13. Yaqinuddin A, Kashir J. Innate immunity

- in COVID-19 patients mediated by NKG2A receptors, and potential treatment using Monalizumab, Chloroquine, and antiviral agents. *Medical Hypotheses* 2020;140:109777. doi:10.1016/j.mehy.2020.109777.
14. Rokni M, Ghasemi V, Tavakoli Z. Immune responses and pathogenesis of SARS-CoV-2 during an outbreak in Iran: Comparison with SARS and MERS. *Reviews in Medical Virology* 2020. doi:10.1002/rmv.2107.
15. Ahmadpoor P, Rostaing L. Why the immune system fails to mount an adaptive immune response to a COVID -19 infection. *Transplant International* 2020. doi:10.1111/tri.13611.
16. Teijaro JR, Walsh KB, Rice S, Rosen H, Oldstone MBA. Mapping the innate signaling cascade essential for cytokine storm during influenza virus infection. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2014;111:3799–804. doi:10.1073/pnas.1400593111.
17. Pedersen SF, Ho Y-C. SARS-CoV-2: A Storm is Raging. *Journal of Clinical Investigation* 2020. doi:10.1172/jci137647.
18. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, Macary PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nature Reviews Immunology* 2020. doi:10.1038/s41577-020-0311-8.
19. Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L, et al. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) 2020. doi:10.1101/2020.02.18.20024364.
20. Haveri A, Smura T, Kuivanen S, Österlund P, Hepojoki J, Ikonen N, et al. Serological and molecular findings during SARS-CoV-2 infection: the first case study in Finland, January to February 2020. *Eurosurveillance* 2020;25. doi:10.2807/1560-7917.es.2020.25.11.2000266.
21. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clinical Infectious Diseases* 2020. doi:10.1093/cid/ciaa344.
22. To KK-W, Tsang OT-Y, Leung W-S, Tam AR, Wu T-C, Lung DC, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *The Lancet Infectious Diseases* 2020. doi:10.1016/s1473-30992030196-1.
23. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020. doi:10.1038/s41586-020-2196-x.
24. Wu D, Yang XO. TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: An emerging target of JAK2 inhibitor Fedratinib. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* 2020. doi:10.1016/j.jmii.2020.03.005.
25. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with COVID-19. *New England Journal of Medicine* 2020. doi:10.1056/nejmc2007575.
26. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab 2020. *chinaXiv:202003.00026v1*.
27. Zhang C, Wu Z, Li J-W, Zhao H, Wang G-Q. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2020:105954. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105954.
28. Favalli EG, Ingegnoli F, Lucia OD, Cincinelli G, Cimaz R, Caporali R. COVID-19 infection and rheumatoid arthritis: Faraway, so close! *Autoimmunity Reviews* 2020:102523. doi:10.1016/j.autrev.2020.102523.
29. Ferro F, Elefante E, Baldini C, Bartoloni E, Puxeddu I, Talarico R, et al. COVID-19: the new challenge for rheumatologists. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2020. Mar-Apr;38(2):175-180.