

REVISIÓN

PAPEL DE LA RESPUESTA INMUNITARIA EN EL COVID-19

ROLE OF THE IMMUNE RESPONSE IN COVID-19

Emilio Gómez de la Concha

Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España - Inmunología Clínica

Palabras clave:

Covid-19;
Respuesta inmunitaria;
Citocinas.

Keywords:

Covid-19;
Immune response;
Cytokines.

Resumen

La respuesta inmunitaria juega un doble papel en la infección por SARS-CoV-2. Por un lado es la encargada de la eliminación del virus en los enfermos que tienen una buena evolución y también es la responsable del agravamiento de aquellos que cursan con una enfermedad severa y de muchas de sus complicaciones. Aquí se resumen los posibles factores que contribuyen a la mala evolución y muerte de algunos pacientes y también las posibles estrategias terapéuticas que se están comenzando a diseñar.

Abstract

Immune response plays a dual role in COVID-19 infection. On the one hand virus activates innate and adaptative immune responses that most of the times achieve antiviral control. On the other hand in a minority of patients uncontrolled inflammatory response may lead to harmful tissue damage. Here we summarize the current state of knowledge of the factors that contribute to disease severity and death and the rationale of the possible therapeutic strategies.

INTRODUCCIÓN

La respuesta inmunitaria juega un papel fundamental en la infección por SARS-CoV-2. Es necesaria para vencer y eliminar al virus pero también parece ser la responsable de la aparición de los cuadros graves y potencialmente mortales. El daño severo en el tejido pulmonar que en ocasiones produce la enfermedad se debe fundamentalmente a la inflamación ocasionada por una respuesta inmunitaria exagerada contra el virus (1,2).

La respuesta inmunitaria contra los virus tiene dos fases. Una primera no específica que empieza inmediatamente tras producirse la entrada del virus, llamada respuesta innata y una posterior que tarda en aparecer algunos días, ya muy específica, que es la denominada respuesta adaptativa o adquirida.

RESPUESTA INNATA

Es la primera línea de defensa y juega un papel fundamental en la eliminación de las infecciones virales. Su mayor ventaja es la inmediatez. Se inicia por la presencia de unos receptores (PRR, por sus siglas en inglés, o receptores de reconocimiento de patrones) en las células del sistema inmunitario

(como macrófagos y células dendríticas presentes en los tejidos) que reconocen unos patrones moleculares asociados a patógenos (llamados PAMP). Esto inicia la secreción de citocinas que inhiben la replicación viral, fundamentalmente interferones tipo I, pero también de citocinas inflamatorias como TNF- α , IL-1, IL-6 e IL-18. También activan a las células citotóxicas que intervienen en esta fase (fundamentalmente células NK) eliminando las células infectadas.

El reconocimiento de los PAMP virales por los PRR de las células del sistema inmunitario innato y la producción de interferones deben ser precoces y efectivos ya que son primordiales en la lucha contra el virus. El equilibrio y la sincronización en la aparición de citocinas son también fundamentales en esta respuesta con limitación en el tiempo de la producción de citocinas inflamatorias. Una respuesta innata eficaz y limitada en el tiempo es muy útil para detener la infección, pero si se produce una mala regulación de la misma con incapacidad para eliminar al virus y exageración de la producción de citocinas inflamatorias (TNF- α , IL-6) se inicia una cascada que agrava la enfermedad.

La respuesta innata es capaz de eliminar la mayor parte de los microorganismos que nos invaden cada día. Pero también, si no lo logra totalmente, es capaz mediante las citocinas que produce de potenciar la aparición de la respuesta adaptativa que la complementará y acabará con la infección.

Autor para la correspondencia

Emilio Gómez de la Concha
Real Academia Nacional de Medicina de España
C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid
Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: egomezde2004@yahoo.es

RESPUESTA ADQUIRIDA

Tarda más en aparecer pero es mucho más precisa por ser específica. Depende de la activación de los linfocitos T y B que poseen receptores con especificidad para antígeno. Al tener que proliferar y madurar y activarse los clones que reconocen los antígenos virales, esta respuesta tarda unos días en ser eficaz. La respuesta específica tanto de linfocitos T como B contra el SARS-CoV-2 aparece alrededor de una semana después de los primeros síntomas. Los linfocitos T CD4+ son importantes para la producción de citocinas y para la activación de los linfocitos T CD8+ citotóxicos que destruirán las células infectadas y de los linfocitos B encargados de producir anticuerpos neutralizantes del virus.

Si esta respuesta adaptativa es adecuada, acabará por eliminar la enfermedad pero si no lo es, la infección se perpetúa con aparición cada vez más intensa de fenómenos inflamatorios descontrolados que, tratando de compensar, solo sirven para agravar la enfermedad en un círculo vicioso que puede acabar en una tormenta de citocinas con graves consecuencias para el huésped.

DESREGULACIÓN DE LA RESPUESTA INMUNITARIA

Se cree que el daño pulmonar que aparece en los casos severos de Covid-19 es producido fundamentalmente por la hiperinflamación que se añade al daño directo ocasionado por el virus. Ocorre especialmente en personas de edad avanzada sobre todo si tienen otras patologías y con mayor frecuencia en hombres que en mujeres (3). Estas personas tienen unas respuestas tanto innata como adaptativa poco eficaces, con desequilibrios, incapaces de autorregularse, por lo que se van retroalimentando dando lugar a cada vez mayores números de células y moléculas inflamatorias que inundan el pulmón y provocan una tormenta de citocinas que puede acabar con la vida del enfermo.

En los casos graves la linfopenia es muy acentuada y puede ser debida a múltiples factores como destrucción de linfocitos mediada por el virus, mecanismos de muerte celular como la piroptosis, el agotamiento de la respuesta con activación de receptores inhibidores o la migración a los lugares donde tiene lugar la respuesta inflamatoria. Afecta a linfocitos B, a los T cooperadores, a los T citotóxicos y a las células NK limitando la respuesta inmunitaria adaptativa. Por el contrario los monocitos, los macrófagos inflamatorios y los neutrófilos aumentan secretando citocinas inflamatorias como la IL-6 y el TNF- α que además de producir un daño local en el pulmón pueden producir un fallo multiorgánico. Esta mala evolución del enfermo puede predecirse al observarse desde el ingreso del enfermo una intensa linfopenia con gran neutrofilia y niveles elevados de citocinas inflamatorias, especialmente IL-6.

En la respuesta innata las células citotóxicas NK juegan un papel fundamental. Se ha descrito que su número está reducido en la sangre periférica de estos enfermos

especialmente en los casos más graves. Concentraciones elevadas de IL-6 y TNF- α presentes en esos enfermos contribuyen también a inhibir su capacidad citolítica. Además se ha observado un aumento de receptores NKG2A, LAG3 y TIM3 en estas células NK que inhiben su capacidad funcional lo que contribuiría a la disminución de su capacidad citotóxica. Al remitir la enfermedad el número de células NK se restaura y la expresión de NKG2A disminuye (4).

En la respuesta adaptativa los linfocitos T CD4+ y CD8+ juegan un también un papel clave. Ambas poblaciones están muy disminuidas en enfermos especialmente en casos graves. Aunque las razones no están aún claras, sí se observa que existe una correlación inversa con niveles de IL-6, IL-10 y TNF- α y que tratamientos con antagonistas del receptor de la IL-6 incrementan los niveles de linfocitos (5). También se observa una menor capacidad funcional de linfocitos T CD4+ y CD8+ en enfermos más graves y una mayor expresión de moléculas co-estimuladoras e inhibidoras (CTLA-4, TIGIT, NKG2A, PD-1 y TIM-3) indicando una mayor activación y un paso hacia el agotamiento funcional (2, 5).

Si las células NK y los linfocitos T citotóxicos no logran eliminar las células infectadas por el virus y frenar la presentación de antígeno, la respuesta inflamatoria se desborda encontrándose concentraciones elevadas de muchas citocinas proinflamatorias como IL1, IL-6, IL-8, TNF- α y GM-CSF que parecen estar involucrados en la mala evolución de estos enfermos.

RESPUESTA DE ANTICUERPOS

Es importante para la eliminación de la infección y, junto a las células T de memoria, para protegernos frente a nuevas infecciones. Aparece en la gran mayoría de enfermos y persiste al menos semanas ya que no podemos conocer la evolución a largo plazo. Van dirigidos contra diversas proteínas virales siendo los más importantes los dirigidos contra la glicoproteína S y especialmente la región del receptor de unión al ACE2 (RBD). Este receptor es muy inmunogénico y los anticuerpos contra él son potencialmente neutralizantes, es decir evitan la entrada del virus en la célula, por lo que son los que se busca obtener a la hora de fabricar una vacuna. Sin embargo los niveles más altos de anticuerpos aparecen en las personas con peor evolución lo que indica que no son suficientes para asegurar un mejor pronóstico aunque tampoco se ha visto que contribuyan a agravar la enfermedad a través de un mecanismo de potenciación (ADE) existente en algunas infecciones virales por las que anticuerpos no neutralizantes facilitan la entrada de los virus en las células (5).

Dada la similitud estructural del virus SARS-CoV-2 con otros coronavirus humanos, se ha investigado si existen reacciones cruzadas y la duración de la respuesta humoral en ellos. Efectivamente se han encontrado estas reacciones cruzadas pero no con los anticuerpos neutralizantes que se unen al RBD (5). En cuanto a la duración de la respuesta en otros corona-

virus, esta disminuye ya a los pocos meses en los que afectan a las vías respiratorias altas y a los pocos años en el caso de SARS-CoV-1 o MERS-CoV pero lógicamente no hay datos del SARS-CoV-2 (5).

EFFECTOS DE LA EDAD Y EL SEXO SOBRE EL SISTEMA INMUNITARIO

Es bien conocido que la capacidad de respuesta del sistema inmunitario se deteriora con la edad (3). La respuesta innata va perdiendo capacidad para inhibir la replicación viral y lisar las células infectadas lo que la hace estar crónicamente activada con mayor producción de citocinas y en un estado crónico de inflamación que resulta lesivo para el individuo.

En la respuesta adaptativa también se produce un deterioro con disminución del número de clones con capacidad para responder y acumulación de células disfuncionales y exhaustas.

En cuanto a la mejor evolución observada en niños, se ha especulado que junto con una mejor regulación de la respuesta inmunitaria, las vacunas administradas a esas edades y la elevada frecuencia de infecciones virales de las vías respiratorias podrían haber reforzado la respuesta innata que es la más importante para una rápida eliminación del virus.

El sexo también es un factor importante para el sistema inmunitario siendo mucho más frecuentes las enfermedades autoinmunes en el sexo femenino mientras los hombres padecen más enfermedades infecciosas. También se ha observado que el deterioro de la respuesta inmunitaria, tanto innata como adaptativa, es mayor en el sexo masculino.

En COVID-19 se ha documentado que hasta abril en España el 63% de los fallecidos eran varones, algo que también se ha comprobado en la mayoría de los países. También la edad media de los fallecidos es mayor en el sexo femenino (82 años frente a 78) (3). Las diferencias entre sexos en esta enfermedad pueden deberse a múltiples factores: genéticos, hormonales y de estilo de vida.

Por ejemplo, el gen del receptor para el virus en la superficie celular, la ACE2, se encuentra en el cromosoma X. También en este cromosoma se encuentran un gran número de genes implicados en la respuesta inmunitaria. Además, las hormonas sexuales influyen en la respuesta inmunitaria. Receptores para estrógenos están presentes en diversas poblaciones de células inmunitarias.

IMPLICACIONES PARA EL TRATAMIENTO

Aún es pronto para hablar de tratamientos eficaces para el COVID-19. Existe un enorme número de ensayos clínicos en marcha que se basan en los conocimientos sobre la patogenia del proceso y

tratan de utilizar drogas ya aprobadas para otras indicaciones para acortar los plazos para su utilización, pero solo se conocen los resultados de pocos casos y en su mayoría sin estudios adecuados doble ciego (6).

En estadios iniciales de diseminación del virus, los antivirales serían los medicamentos de elección. Entre ellos destaca por ejemplo el remdesivir que fue desarrollado contra el ébola y que ha sido el primer medicamento aprobado para el COVID-19 tanto por la FDA como por la EMA.

Para más adelante, cuando los fenómenos inflamatorios se desbordan y agravan la enfermedad, se está intentando controlar la respuesta inflamatoria con inmunomoduladores (7). Los más empleados han sido los glucocorticoides y hace pocos días ha salido a la luz un amplio estudio que muestra como en los casos graves con insuficiencia respiratoria la dexametasona es capaz de aumentar significativamente la supervivencia. Es el primer resultado positivo de un estudio que aumenta la esperanza de vida.

Existen además en marcha numerosos ensayos clínicos de un buen número de inmunomoduladores tanto biológicos como sintéticos. Todos ellos por actuar de forma mucho más precisa que los glucocorticoides sobre puntos concretos de la respuesta inflamatoria deberían tener buenos resultados en enfermos y momentos determinados. Claro que a expensas de un coste económico mucho mayor.

Entre los inmunomoduladores biológicos, que son moléculas grandes que actúan bloqueando citocinas o sus receptores en el medio extracelular cabe destacar los ensayos clínicos con anticuerpos monoclonales dirigidos contra citocinas (como por ejemplo el adalimumab contra el TNF- α), contra sus receptores (tocilizumab contra el receptor de la IL-6) o polipéptidos como el Anakinra que bloquea los receptores de la IL-1 (7). Los inmunomoduladores sintéticos son moléculas pequeñas que se pueden administrar por vía oral y que actúan en el interior de las células bloqueando la acción de determinados enzimas e inhibiendo con ello la transducción de señales. Podemos mencionar entre otros el acalabrutinib que bloquea la acción de la tirosinquinasa de Bruton o el baricitinib que actúa sobre las Janus quinasas (JAK1 y JAK2) (7). También se están ensayando inhibidores del complemento dado que también se ha observado activación del complemento en enfermos graves.

El agotamiento de las células citotóxicas T y NK que aparece en infecciones crónicas y en enfermos con COVID-19 con mala evolución con estimulación de receptores inhibidores de las células del sistema inmunitario es semejante al que aparece en el cáncer. Dado que una buena respuesta del sistema inmunitario resulta decisiva para un control correcto de la infección también se especula sobre la utilidad de tratamientos de inmunoterapia en el mismo sentido que se están ensayando con gran éxito en el cáncer

(1). Tratamientos inmunomoduladores como el monalizumab, anticuerpo monoclonal contra el receptor NKG2A podrían activar las células NK y los linfocitos T citotóxicos y mejorar la respuesta. De la misma forma tratamientos con monoclonales anti PD-1 y anti-CTLA-4 así como dirigidos contra otras moléculas activadoras o supresoras presentes en otras células del sistema inmunitario (TIM-3, LAG-3, TIGIT ...) podrían mejorar la eficacia de la eliminación del virus y evitar el desencadenamiento de la tormenta de citocinas.

Finalmente se está utilizando el plasma de personas que han superado la enfermedad como fuente de anticuerpos neutralizantes con resultados esperanzadores. También diversas empresas farmacéuticas y biotecnológicas están obteniendo anticuerpos monoclonales dirigidos contra el receptor de unión de la proteína S de la espícula del virus al ACE2 de las células y ya se están haciendo ensayos clínicos siempre combinando dos monoclonales con distinta especificidad para evitar la aparición de resistencias (8). Se ensayan tanto para el tratamiento de enfermos como para la protección de individuos en situación de alto riesgo. Este último aspecto puede ser de gran importancia mientras se obtienen vacunas eficaces o para poblaciones que no respondan a ellas.

El apartado donde probablemente se están realizando los mayores esfuerzos es el de la producción de vacunas al que ya se ha dedicado otra conferencia. Se pretende con ellas estimular la inmunidad adquirida con la producción de anticuerpos neutralizantes y linfocitos de memoria que eviten la aparición de la enfermedad.

Dada la gran importancia de la respuesta innata en las infecciones virales también se ha propuesto y se están realizando ensayos con vacuna BCG que estimulando esta respuesta podría facilitar la eliminación del virus y mejor evolución de la infección (9).

Es de esperar que todo el ingente esfuerzo que se está realizando para el desarrollo de nuevas terapias, sin igual en la historia de la medicina, dé pronto sus frutos. De todas formas el manejo de la enfermedad no va a ser en absoluto fácil. En la prevención porque todavía no se sabe que tipo de inmunidad deja la enfermedad y durante cuanto tiempo (10), y en el tratamiento porque muy probablemente habrá que combinar en los distintos enfermos el ataque directo al virus (con antivirales y anticuerpos neutralizantes) con el control de la excesiva respuesta inflamatoria con inmunomoduladores y en ocasiones el estímulo de los linfocitos con inmunoterapia. Y probablemente el momento haya de ser el adecuado pues un tratamiento anti-inflamatorio aplicado demasiado pronto o demasiado intenso puede facilitar la propagación del virus en el huésped y agravar el cuadro (1,6). Y todo ello en un enfermo con una infección con enorme capacidad de contagio y al que hay que aplicar tratamientos sintomáticos y de soporte de los diversos fallos orgánicos que se pueden ir produciendo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vardhana SA, Wolchok JD; The many faces of the anti-COVID immune response. *J Exp Med* 2020; 217 (6): e20200678. doi: <https://doi.org/10.1084/jem.20200678>.
2. Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nature Rev Immunol*. 2020; 20(5): 269-270.
3. Márquez EJ, Trowbridge J, Kuchel GA, Banchereau J, Ucar D. The lethal sex gap: COVID-19. *Immunity & Ageing* 2020; 17(1), 1-8.
4. Zheng M, Gao Y, Wang G et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell. Mol. Immunol.* 2020; 17:533-535.
5. Vabret N, Britton GJ, Gruber C et al. Immunology of COVID-19: Current state of the science. *Immunity* 2020; 52(6): 910-941.
6. Cully M. Immune status could determine efficacy of COVID-19 therapies. *Nat Rev Drug Discov.* 2020; Jun 16. 2020;10.1038/d41573-020-00110-3. doi:10.1038/d41573-020-00110-3
7. Zhong J, Tang J, Ye C, Dong L. The immunology of COVID-19: is immune modulation an option for treatment?. *Lancet Rheumatol.* 2020; 2(7): e428-e436.
8. WU Y, Wang F, Shen C. A noncompeting pair of human neutralizing antibodies block COVID-19 virus binding to its receptor ACE2. *Science* 2020; 368 (6496): 1274-1278.
9. Netea MG, Giamarellos-Bourboulis EJ, Dominguez- Andrés J et al, Trained Immunity: a Tool for Reducing Susceptibility to and the Severity of SARS-CoV-2 Infection, *Cell* 2020; 181 (5):969-977.
10. Long Q, Tang X, Shi Q et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med* 2020. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0965-6>.

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

El autor/a de este artículo declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

Si desea citar nuestro artículo:

Gómez-de-la-Concha E.

Papel de la respuesta inmunitaria en el Covid-19

ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España; An RANM · Año 2020 · número 137 (02) · páginas 113 – 116

DOI: 10.32440/ar.2020.137.02.rev03