



Respuesta inmune al SARS-CoV-2 e inmunoterapia anti-COVID-19

Immune response to SARS-CoV-2 and anti-COVID-19 immunotherapy

Resposta imune à imunoterapia SARS-CoV-2 e anti-COVID-19

Regla Cristina Valdés Cabodevilla ^I

sojushan50@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-2513-8861>

Izaida Lis Montero López ^{II}

izalis2015@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-6896-7942>

Wardy Castillo López ^{III}

wardycastillo69@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-9468-5618>

Correspondencia: sojushan50@gmail.com

Ciencias de la Salud
Artículo de Investigación

* **Recibido:** 23 de junio de 2022 * **Aceptado:** 12 de julio de 2022 * **Publicado:** 05 de agosto de 2022

- I. Especialista en Histología, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo (ESPOCH), Riobamba, Ecuador.
- II. Especialista en Pediatría, Máster en Atención Integral al Niño, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo (ESPOCH), Riobamba, Ecuador.
- III. Especialista en Ginecología y Obstetricia, Máster en Atención Integral a la Mujer, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo (ESPOCH), Riobamba, Ecuador.

Resumen

La infección por SARS-CoV-2 está causando una pandemia de COVID-19 que se manifiesta desde síntomas leves o moderadas hasta un cuadro grave que puede producir la muerte. Se realizó una revisión bibliográfica durante 4 meses en SciELO <https://scielo.org/es>, Google Académico <https://scholar.google.com/cu>, PubMed Central <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc> y The Lancet <https://www.thelancet.com>. Se utilizaron los descriptores COVID-19 y SARS-CoV-2 sacados de <https://decs.bvsalud.org/es>. Los trabajos debían estar escritos en español o inglés a texto completo, en revistas arbitradas por pares y en páginas web de organizaciones internacionales reconocidas; no se excluyó ningún trabajo. Los objetivos fueron describir el papel del sistema inmune en la patogenia de la infección por SARS-CoV-2 y los principales métodos de inmunoterapia. Se destaca el rol de la inmunidad natural y adquirida en la protección contra la COVID-19, de los anticuerpos producidos por las células B y los linfocitos T, responsables principales de la inmunidad celular. Se describen las principales opciones terapéuticas de la inmunoterapia como el empleo de interferones, anticuerpos neutralizantes, plasma de convalecientes, esteroides, terapia anticitocinas, células madre mesenquimales y vacunas. El conocimiento de la respuesta inmune al SARS-CoV-2 permite comprender la fisiopatología y sintomatología de la COVID y de terapia basada en esta respuesta.

Palabras Clave: coronavirus; COVID-19; SARS-CoV-2; respuesta inmune; tormenta de citocinas; inmunoterapia.

Abstract

SARS-CoV-2 infection is causing a pandemic of COVID-19 that manifests from mild or moderate symptoms to a severe condition that can lead to death. A 4-month literature review was performed in SciELO <https://scielo.org/es>, Google Scholar <https://scholar.google.com/cu>, PubMed Central <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc> and The Lancet <https://www.thelancet.com>. The descriptors COVID-19 and SARS-CoV-2 taken from <https://decs.bvsalud.org/es> were used. Papers had to be written in Spanish or English in full text, in peer-reviewed journals and on the web pages of recognized international organizations; no papers were excluded. The objectives were to describe the role of the immune system in the pathogenesis of SARS-CoV-2 infection and the main methods of immunotherapy. The role of natural and acquired immunity in protection against COVID-19, antibodies produced by B cells and T lymphocytes, mainly responsible for cell-mediated immunity,

is highlighted. The main therapeutic options of immunotherapy such as the use of interferons, neutralizing antibodies, convalescent plasma, steroids, anti-cytokine therapy, mesenchymal stem cells and vaccines are described. Knowledge of the immune response to SARS-CoV-2 provides insight into the pathophysiology and symptomatology of COVID and therapy based on this response.

Keywords: coronaviruses; COVID-19; SARS-CoV-2; immune response; cytokine storm; immunotherapy.

Resumo

A infecção por SARS-CoV-2 está causando uma pandemia de COVID-19 que varia de sintomas leves ou moderados a sintomas graves que podem causar a morte. Foi realizada uma revisão bibliográfica durante 4 meses no SciELO <https://scielo.org/es>, Google Scholar <https://scholar.google.com/cu>, PubMed Central <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc> e The Lancet <https://www.thelancet.com>. Foram utilizados os descritores COVID-19 e SARS-CoV-2 retirados de <https://decs.bvsalud.org/es>. Os artigos deveriam ser escritos em espanhol ou inglês em texto completo, em periódicos revisados por pares e nas páginas da web de organizações internacionais reconhecidas; nenhum trabalho foi excluído. Os objetivos foram descrever o papel do sistema imunológico na patogênese da infecção por SARS-CoV-2 e os principais métodos de imunoterapia. Destaca-se o papel da imunidade natural e adquirida na proteção contra a COVID-19, dos anticorpos produzidos pelas células B e linfócitos T, principais responsáveis pela imunidade celular. São descritas as principais opções terapêuticas da imunoterapia, como o uso de interferons, anticorpos neutralizantes, plasma convalescente, esteroides, terapia anticitocina, células-tronco mesenquimais e vacinas. O conhecimento da resposta imune ao SARS-CoV-2 nos permite entender a fisiopatologia e os sintomas do COVID e a terapia com base nessa resposta.

Palavras-chave: coronavírus; COVID-19; SARS-CoV-2; resposta imune; tempestade de citocinas; Imunoterapia.

Introducción

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) comenzó en la ciudad china de Wuhan en diciembre de 2019 y se extendió como pandemia. ^(1,2,3) Hasta el 15 de octubre de 2021 se habían

reportado a la OMS (<https://covid19.who.int>) 239 437 517 casos confirmados y 4 879 235 fallecidos por la COVID-19 en todo el mundo, unas cifras impresionantes.

El largo periodo de incubación, la gran cantidad de casos asintomáticos o con escasos síntomas que transmiten la infección y la aparición de variantes genéticas del SARS-CoV-2 debido a las mutaciones, hacen de la COVID-19 una enfermedad altamente transmisible que ha dificultado su control; aunque con el desarrollo de fármacos y sobre todo vacunas se abre un horizonte de esperanzas.

El SARS-CoV-2 es un ARN virus, causante de la COVID-19, que infecta las células a través de la proteína S cuando se une a su receptor, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2).^(4,5,6,7) La proteína S o de espiga o espícula (*spike*) del virus es la proteína inmunoreactiva dominante y algunas de sus regiones como el dominio de unión al receptor (RBD).⁽⁸⁾

El sistema inmune es capaz de eliminar al SARS-CoV-2 o evitar que ocurra una enfermedad grave en la mayoría de los casos, pero en determinadas personas, por causas multifactoriales no bien precisadas se promueve la replicación viral y se produce una tormenta de citocinas que origina un estado inflamatorio exagerado que puede resultar fatal.⁽⁹⁾

El conocimiento de la respuesta inmune al virus es fundamental para comprender la fisiopatología y sintomatología de la COVID-19 y para el diseño y empleo de terapias basadas en la respuesta inmune natural y adquirida.^(10,11,12,13) En esta revisión se describirán el papel del sistema inmune en la patogenia de la infección por SARS-CoV-2 y los principales métodos de inmunoterapia.

Se aclara que el tema se está estudiando mucho a nivel mundial, por lo que es probable que aparezcan nuevas terapias contra el virus; además, se hará un resumen del tema por la gran cantidad de información disponible. También hay aspectos polémicos y controversiales.

Desarrollo

Método

La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos: SciELO <https://scielo.org/es>, Google Académico <https://scholar.google.com/cu>, PubMed Central <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc> y The Lancet <https://www.thelancet.com>.

Para ello se seleccionaron los descriptores COVID-19 y SARS-CoV-2 de los descriptores en ciencias de la salud (DeCS) en <https://decs.bvsalud.org/es>.

Los criterios de selección de los trabajos eran que estuvieran en español o inglés a texto completo en revistas arbitradas por pares y en páginas web de organizaciones internacionales reconocidas; no se excluyó ningún trabajo.

El periodo de revisión duró 4 meses. Al final por consenso se aprobaron las referencias acotadas.

Coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave

El SARS-CoV-2 es un β -coronavirus envuelto que pertenece a la familia de *coronaviridae* que causa infecciones sistémicas, entéricas y respiratorias en humanos y animales. ^(9,14)

El SARS-CoV-2 contiene un genoma de ARN de una cadena compuesta por unas 30 000 bases y cuatro proteínas estructurales que conforman la cápside viral: S, E (envoltura), M (membrana) y N. ^(14,15,16,17) Además, su genoma codifica proteínas accesorias y no estructurales (NSP) en los marcos de lectura abiertos (ORF) que desempeñan funciones en la replicación y ensamblaje del virus. ^(3,6,18)

De las proteínas estructurales, la proteína S es responsable de la entrada celular del SARS-CoV-2 a través del reconocimiento de su receptor, la ACE2. ⁽¹⁷⁾ Este receptor se expresa en las células epiteliales de los alvéolos pulmonares, en los endotelios y en los macrófagos alveolares. ⁽²⁾

La proteína S del virus SARS-CoV-2 está compuesta de dos subunidades funcionales: la subunidad S1 consiste en el RBD y un dominio amino terminal. ^(2,4) Este RBD determina la unión y en qué grado con la enzima ACE2. La subunidad S2 presenta una región con una proteína de fusión (FP) y dos regiones HR1 y HR2, siete veces repetida. ⁽²⁾

La unión de RBD de S1 a ACE2 activa la endocitosis, provoca la fusión de las membranas virus-célula y la entrada celular del virus. ⁽¹³⁾ Sin embargo, el SAR-CoV-2 presenta un dominio adicional en la proteína S, susceptible de ser escindido por proteasas como la furina o la TMPRSS2 de la membrana de la célula. ⁽²⁾

La proteasa TMPRSS2 es esencial para que el SARS-CoV-2 infecte las células. De esta manera, la proteína S o TMPRSS2 son dianas terapéuticas para el desarrollo de nuevos fármacos para el tratamiento de la COVID-19. ⁽¹⁹⁾

El ciclo de vida del virus en la célula tiene 5 etapas: adhesión, penetración, biosíntesis, maduración y liberación. ⁽⁴⁾ Tras la entrada del genoma en el citoplasma, se genera una secuencia de sentido negativo a partir de la cadena genómica principal por la ARN polimerasa viral-dependiente de

ARN. Esta cadena de sentido negativo se utiliza para la replicación y producción de ARN genómico de sentido positivo.

En el siguiente paso, la proteína N se une al ARN genómico y las proteínas S, M y E se unen a la membrana del retículo endoplásmico (RE).⁽⁴⁾ Tras el ensamblaje de los componentes virales, la progenie viral es transportada a la membrana celular por las vesículas de Golgi y por exocitosis se libera el virus. En la fig. 1 aparece una representación esquemática del virus.

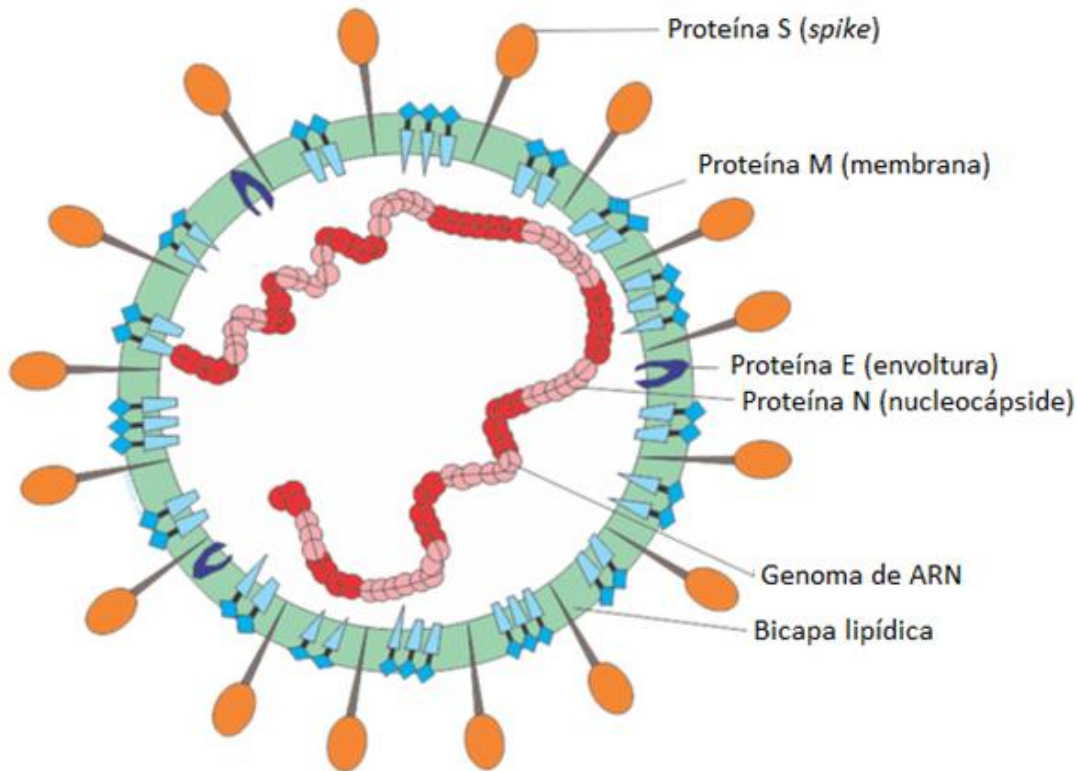


Fig. 1. Estructura esquemática del SARS-CoV-2

Fuente: 6. Kayode AJ, Banji-Onisile FO, Olaniran AO, Okoh AI. An Overview of the Pathogenesis, Transmission, Diagnosis, and Management of Endemic Human Coronaviruses: A Reflection on the Past and Present Episodes and Possible Future Outbreaks. Pathogens[Internet]. 2021;10(9):1108. [Disponible en: https://doi.org/10.3390/pathogens10091108](https://doi.org/10.3390/pathogens10091108)

Fisiopatología y respuesta inmune

Dos procesos están involucrados en la patogenia de la COVID-19: en la primera fase de la infección del SARS-CoV-2, el daño es inducido por la entrada del virus a la célula hospedera al unirse la proteína S a sus receptores ACE2 y comenzar la replicación.⁽²⁰⁾ En la segunda fase, la enfermedad

se caracteriza por una exagerada respuesta inflamatoria. El tratamiento se indica según el estadio de la infección.

No se conocen los mecanismos de la diversidad de manifestaciones clínicas de la COVID-19. Los aspectos basados en la respuesta inmune no son suficientes para explicarlo, pero ayudarán a entender el comportamiento de este nuevo patógeno. ⁽²¹⁾ Cuando la carga viral es baja, los mecanismos innatos de defensa pueden hacerle frente a la infección y eliminar eficazmente el virus, mientras que una elevada carga viral sobrepasará la capacidad de respuesta del sistema inmune y traerá como consecuencia manifestaciones clínicas más severas. ⁽¹⁾ Se implican la inmunidad a otras vacunas, los anticuerpos contra bacterias y virus, la disminución de interferones y los receptores de ACE2.

Cuando un virus entra en el cuerpo a través de la nariz o la boca, se queda cerca de la cavidad paranasal y trata de hacer colonias, lo que provoca dolor de cabeza y pérdida de olfato y gusto. Después de 24-36 horas, invade el sistema respiratorio y gastrointestinal y provoca dolor abdominal y pérdida de movimiento.

Cuando el SARS-CoV-2 infecta el tracto respiratorio superior se activa la respuesta inmune de la mucosa de la nasofaringe, amígdalas y adenoides. Los anticuerpos IgA juegan un papel en la salvaguarda de la inmunidad del tracto respiratorio superior e inferior al evitar la replicación viral y reducir el riesgo de reinfección.

Los pulmones reciben miles de litros de aire al día, lo que genera oportunidades para que los patógenos entren en el cuerpo. ⁽²²⁾ Por ello, el sistema inmunitario de los pulmones es sensible y está activo. El moco, una barrera protectora que recubre las capas epiteliales, atrapa pequeñas partículas y patógenos que se eliminan al toser. Sin embargo, los coronavirus son capaces de atravesar esta barrera.

El virus infecta las células pulmonares y desencadena una respuesta inmunitaria mediante el reclutamiento de células que liberan citocinas inflamatorias y preparan las células o linfocitos T y B para la respuesta inmunitaria. ⁽²²⁾ Este proceso tiene como objetivo la eliminación del virus; sin embargo, en algunos casos se produce una respuesta disfuncional, que causa grave daño pulmonar e inflamación sistémica.

Los primeros en responder son los macrófagos alveolares que portan los TLR2, 4, 6, IL-1R, IFN γ -R y TNFR inflamatorios, así como CD200R, SIRP, receptor de manosa, TREM2, IL-10R y TGFBR que desempeñan funciones reguladoras en el control de la respuesta inmunitaria. ⁽²²⁾

Un subgrupo de células dendríticas (DC) CD103⁺ residentes en las vías respiratorias utilizan sus estructuras dendríticas para atravesar la capa epitelial y capturar el antígeno. Posteriormente, el antígeno es procesado para su presentación por el MHC I y el MHC II a las células T CD8⁺ y CD4⁺, respectivamente.

Los linfocitos T CD4⁺ contribuyen a la respuesta adaptativa general estimulando los linfocitos B y los linfocitos T CD8⁺, mediando tanto las respuestas inmunitarias celulares y por anticuerpos duraderas como el desarrollo de poblaciones de células de memoria. ⁽²²⁾

Las DC también migran a los ganglios linfáticos para la educación de las células T nativas. En particular, la respuesta inmunitaria de tipo Th1 desempeña un papel dominante en la respuesta inmunitaria adaptativa. ⁽²²⁾ Las células T CD4⁺ se activan rápidamente en células T *helper* secretoras de GM-CSF (Th1), que activan los monocitos CD14⁺ CD16⁺ con alta expresión de IL-6 para acelerar la inflamación. Las células Th17 producen IL-17 para reclutar aún más monocitos, macrófagos y neutrófilos, y estimular la liberación de citocinas.

Los macrófagos, monocitos, neutrófilos y linfocitos que responden combaten el virus. ⁽²²⁾ Simultáneamente, se liberan grandes cantidades de IFN α , IFN γ , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF α , TGF β , entre otras, contribuyendo a una tormenta de citocinas. En los últimos estadios de la infección por coronavirus, la tormenta de citocinas es la causa principal de la progresión de la enfermedad, el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), la inflamación sistémica, la insuficiencia de múltiples órganos y, finalmente, la muerte.

La respuesta inmune antiviral es crucial para la eliminación del virus en las primeras etapas de la infección, pero una respuesta inmune persistente puede conducir a la producción masiva de citocinas y al daño de los tejidos del huésped. ⁽²²⁾ Aproximadamente el 14% de los pacientes con COVID-19 enferman gravemente con disnea y dificultad para respirar, y el 5% entran en estado crítico.

Tras el reconocimiento de un antígeno patógeno y la recuperación, un subconjunto de células T de memoria permanece en los pulmones, listo para actuar en caso de una segunda exposición o infección. ⁽²²⁾ Las células T de memoria son fundamentales para la eliminación del virus.

Es crucial para controlar la infección por el SARS-CoV-2 que las células T CD4⁺ interactúen con las células B para producir anticuerpos neutralizantes específicos.

En condiciones normales, esta respuesta coordinada de los distintos componentes celulares, moleculares y humorales del sistema inmune es capaz de eliminar el virus y generar memoria

antigénica celular. ⁽²⁾ Sin embargo, el SARS-CoV-2 es capaz de alterar o producir un inadecuado comportamiento del sistema inmune que puede determinar que la enfermedad curse de manera grave, crítica o mortal.

Tormenta de citocinas

La tormenta de citocinas o síndrome de liberación de citocinas es una respuesta inmunológica mal direccionada, exagerada que se acompaña de una excesiva expresión de citocinas proinflamatorias por las células inmunes y no inmunes. ^(9,15) Esta, para generarse, no requiere de un sistema inmunológico originalmente desregulado, de hecho, un sistema óptimo puede reaccionar de forma excesiva. ⁽¹⁵⁾

Las tormentas de citocinas se describieron por primera vez hace tres décadas en un informe sobre la enfermedad de injerto contra huésped. ⁽²³⁾ El término tormentas de citocinas aplicado a las enfermedades infecciosas se ha centrado en las enfermedades víricas, la gripe y el shock séptico causadas por patógenos no virales. El interés por las tormentas de citocinas ha aumentado con el estudio de la COVID-19.

La liberación masiva de citocinas proinflamatorias provoca lesión pulmonar aguda, el distrés respiratorio, la neumonía fatal, la falla multiorgánica, linfopenia severa, incremento de la permeabilidad vascular, hipercoagulabilidad y trombosis. ⁽¹⁵⁾ Estos eventos se acompañan de otros potenciadores del daño viral, como la activación del complemento, de células proinflamatorias, y la formación de autoanticuerpos, células inmunes autorreactivas y complejos inmunes.

Contrariamente, existen bajos niveles de interferones tipo I, que normalmente forman parte de la respuesta inmune innata. Esto trae como consecuencia la supresión de respuestas cooperadoras Th1, lo que favorece la de tipo Th2. ⁽²¹⁾

Inmunoterapia contra la COVID-19

Actualmente no se dispone de agentes antivirales clínicamente certificados para tratar las infecciones por el SARS-CoV-2. ⁽⁶⁾ Desafortunadamente la eficacia y seguridad de estos tratamientos se mantienen en estudio como resultado de estudios observacionales y ensayos clínicos frecuentemente contradictorios.

La inmunoterapia comprende un grupo de terapias basadas en el control de la inmunidad, que se describirán a continuación: terapia con interferones, anticuerpos neutralizantes, plasma de convalecientes, esteroides, terapia anticitocinas, células madre mesenquimales y vacunas. Es probable que las personas asintomáticas tengan una respuesta inmune débil a la infección del SARS-CoV-2, mientras los niños tengan una más efectiva respuesta al virus que los adultos. ⁽²⁴⁾

Terapia con interferones

Los coronavirus pueden interferir profundamente en la respuesta del IFN sin inhibir la cascada inflamatoria NF- κ B. ⁽²⁵⁾ Los experimentos in vitro con células infectadas por el SARS-CoV-2 identificaron varias proteínas virales como potenciales inhibidores de la señalización del IFN, como el ORF3b, el ORF6, el ORF8 y la proteína N.

En China se ejecuta un ensayo sobre la eficacia de gotas nasales de IFN- α -1 β combinado con el inmunomodulador timosina α 1 para la prevención de la COVID-19 en personal médico de alto riesgo. (n=2944). ⁽²⁵⁾ Un ensayo iraní demostró que la administración de IFN- β -1 α a pacientes con COVID-19 grave redujo su estadía hospitalaria y la mortalidad a los 28 días, especialmente con tratamiento precoz. ⁽²⁶⁾

Los interferones tipo III son una alternativa al IFN-I debido a su menor toxicidad. ⁽²⁶⁾ IFN-III–IFN- λ inducen la síntesis de IFN- γ por las células NK indirectamente mediante IL-12, lo cual parcialmente suprime y enlentece la respuesta inmune.

La principal ventaja de IFN- λ es que previene el efecto dañino de los neutrófilos sobre los pulmones. ⁽²⁶⁾ Por otro lado, reduce la tasa de reparación tisular; en el contexto de la COVID-19 con un curso prolongado, este efecto puede incrementar el riesgo de infecciones secundarias.

La administración de interferones puede trastornar la respuesta inmune y la inmunopatología grave de la COVID-19; lo que requiere un monitoreo cuidadoso de la seguridad y eficiencia de esta terapia. ⁽²⁶⁾

Anticuerpos neutralizantes

La respuesta de anticuerpos específicos inducida por el SARS-CoV-2 pudiera ayudar a contrarrestar la infección y diseminación del virus por el organismo mediante la síntesis de anticuerpos neutralizantes. ⁽²⁴⁾

Varios anticuerpos monoclonales directos contra el RBD de la proteína S recibieron autorización de uso de emergencia para el tratamiento de la COVID-19 leve o moderada. ⁽²⁰⁾ Estos anticuerpos podrían prevenir la transmisión de la infección por el SARS-CoV-2 y proteger de la enfermedad grave.

Los anticuerpos monoclonales dirigidos a la proteína S son fármacos prometedores. ⁽²⁰⁾ La *Food and Drug Administration* (FDA) y la *European Medicines Agency* (EMA), han aconsejado el uso de dos combinaciones de anticuerpos monoclonales, casirivimab e imdevimab (REGN-COV2) y bamlanivimab y etesevimab en pacientes ambulatorios con riesgo de gravedad. ⁽²⁰⁾

El bamlanivimab y el etesevimab son inmunoglobulinas G1 (IgG1) kappa neutralizantes humanizados que actúan contra el RBD de la proteína S. ⁽²⁰⁾ La FDA y la EMA han emitido una autorización de uso combinado de estos anticuerpos para tratar la COVID-19 leve a moderada en adultos y niños. Se descubrió que el bamlanivimab reducía la replicación viral en las vías respiratorias en modelos animales.

Se está investigando una gran cantidad de otros anticuerpos monoclonales. CT-P59 ha recibido la autorización de uso de emergencia en Corea del Sur y VIR-7831 ha solicitado autorización a la FDA. Se están realizando ensayos con AZD7442, BRII 198, BRII 196 y SCTA01. ⁽²⁰⁾

Plasma de convalecientes

La mayoría de los pacientes que se recuperaron del COVID-19 desarrollan anticuerpos. ^(20,27) El plasma de convalecientes puede mejorar eficazmente la respuesta inmunitaria humoral, reducir la carga viral e inhibir la posible respuesta de citocinas, aunque hay dudas en casos de COVID-19 grave. De hecho, los ensayos aleatorios en pacientes hospitalizados no demostraron un beneficio claro en comparación con el placebo o el tratamiento estándar.

Esta terapia consiste en el bloqueo de la infección por el virus para lo cual se administran sueros que contienen anticuerpos contra el SARS-CoV-2. ⁽²⁸⁾ Los pacientes que ya han sido infectados y se han recuperado de la COVID-19 y que también albergan actualmente títulos elevados de anticuerpos neutralizantes contra el SARS-CoV-2 son la fuente de donantes de la terapia.

El tratamiento precoz con plasma podría aumentar la respuesta inmunitaria del paciente y reducir el riesgo de progresión de la enfermedad, sobre todo en pacientes con deficiencias inmunológicas. ⁽²⁰⁾ Sin embargo, la eficacia del plasma de convalecencia aún no está clara.

Glucocorticoides

Al igual que en otras neumonías virales (por ejemplo, el síndrome respiratorio agudo grave y la gripe aviar), la respuesta inflamatoria grave durante la infección por el SARS-CoV-2 puede desempeñar un papel fundamental en el desarrollo de la insuficiencia orgánica. ⁽²⁸⁾

Los pacientes con COVID-19 grave se enfrentan a un doble reto. ⁽²⁶⁾ Por un lado, su lucha contra la infección viral requiere la eliminación del virus y por otro, los pacientes sufren reacciones hiperinflamatorias, trombosis pulmonar, aumento de la permeabilidad vascular y SDRA; estos trastornos requieren el uso de glucocorticoides.

Los esteroides son fáciles de conseguir y el tratamiento es rentable. Sin embargo, su uso se asoció a efectos secundarios en estudios con SARS-CoV-1 y MERS-CoV. Entre ellos, hubo una ralentización del aclaramiento viral, un aumento de las infecciones oportunistas, hiperglucemia y supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal; estas complicaciones pueden limitar su empleo en las infecciones por coronavirus. ⁽²⁶⁾

La dexametasona tiene efectos antiinflamatorios e inmunosupresores. Los efectos antiinflamatorios son debidos principalmente a la inhibición de las células inflamatorias y la supresión de la expresión de mediadores inflamatorios. ⁽²⁶⁾ Este fármaco se ha utilizado ampliamente en el tratamiento de la COVID-19, principalmente en críticos que necesitan oxígeno. No se recomienda el uso de corticoides en personas sin suplemento de oxígeno y ambulatorios con síntomas ligeros o moderados.

El ensayo RECOVERY ⁽²⁸⁾ encontró el tratamiento con dexametasona superior al tratamiento estándar en la reducción de la mortalidad a los 28 días en pacientes con oxigenoterapia o ventilación mecánica; sin embargo, no tuvo efecto en pacientes sin apoyo ventilatorio. ^(20,26) El tocilizumab se recomienda con dexametasona en pacientes hospitalizados con rápida descompensación respiratoria e incremento de marcadores inflamatorios. ⁽²⁰⁾

Un meta-análisis demostró que la administración de esteroides se asociaba a una menor mortalidad a los 28 días por cualquier causa. ⁽²⁶⁾ La OMS propone el uso de esteroides sistémicos para las formas graves y críticas de la COVID-19, así como en el shock refractario y, si es necesario, en pacientes con SDRA en ventilación mecánica.

Los esteroides sistémicos reducen la mortalidad a corto plazo y la necesidad de ventilación mecánica en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda. ⁽²⁶⁾ Sin embargo, es demasiado pronto para sacar conclusiones sobre la eficacia y la seguridad de los esteroides en la COVID-19.

Terapia anti-citocinas

La hiperinflamación y la tormenta de citocinas, así como el incremento de los niveles de citocinas proinflamatorias IL-6, -8, -2, -10, TNF- α , e IFN- α , se correlacionan con la gravedad y pobre desenlace de la COVID-19. ⁽²⁶⁾

La IL-6 tiene efectos reguladores de las reacciones inflamatorias, las respuestas inmunitarias y las infecciones. ^(18,27) En la mayoría de los pacientes críticos, la dificultad respiratoria aguda y la disfunción multiorgánica se encuentran entre las principales causas de muerte; por lo tanto, se propuso un agente que bloquea las acciones de la IL-6 como terapia para el tratamiento de la COVID-19.

Se están realizando estudios clínicos para evaluar la eficacia de la terapia con anticuerpos monoclonales contra el receptor de IL-6 (tocilizumab, sarilumab, siltuximab) en la neumonía causada por la COVID-19 con resultados preliminares.

El sarilumab parece seguro y eficaz en algunos pacientes con neumonía por COVID-19. ⁽⁶⁾ Otro estudio no encontró diferencias significativas en la tasa de mortalidad entre los pacientes tratados con tocilizumab y los que no lo recibieron. ⁽⁶⁾ No se observaron efectos secundarios graves y la ventilación invasiva fue menos frecuente debido al tocilizumab. Por lo tanto, se necesitan más investigaciones para validar la eficacia y la idoneidad del bloqueo de la IL-6 para el tratamiento de la COVID-19.

En un estudio retrospectivo se encontró una relación entre el tratamiento con tocilizumab y una disminución de la probabilidad de ingreso en la unidad de cuidados intensivos y de la necesidad de ventilación mecánica. ⁽²⁶⁾ Sin embargo, no se observó una reducción significativa de la mortalidad en 30 pacientes con neumonía grave asociada a COVID-19.

Anakinra puede bloquear las señales inflamatorias inducidas por IL-1a y IL-1b y se usa en el tratamiento de la artritis reumatoide y el síndrome de fiebre periódica asociado a proteína. ⁽²⁷⁾ La anakinra puede mejorar la tasa de supervivencia de la ventilación no invasiva y no tiene efectos adversos significativos.

Un cohorte mostró que a los pacientes con altas dosis de anakinra se podría retirar la ventilación mecánica. Otros estudios también mostraron su eficacia contra el COVID-19. ⁽²⁷⁾ Sin embargo, se necesitan más estudios para determinar el momento y la dosis adecuados de fármaco para garantizar la máxima eficacia terapéutica.

El uso de glucocorticoides puede provocar un aumento de la demanda de insulina, los pacientes con diabetes de tipo 2 que elijan inhibidores de la IL-1 deben utilizar los glucocorticoides con precaución. ⁽²⁷⁾

Células madre mesenquimales

Las células madre mesenquimales multipotenciales (MSC), presentes en la mayoría de los tejidos, pueden obtenerse de la médula ósea, el estroma de los órganos y otros tejidos conectivos. ⁽²⁷⁾ Estas células inyectadas en la circulación alcanzan los focos de inflamación, donde ejercen una función inhibidora sobre neutrófilos, monocitos, células dendríticas, linfocitos NK, B y T. ⁽²⁷⁾ En varios ensayos clínicos la terapia MSC se aplicó con seguridad y efectos positivos.

Las MSC pueden reducir la lesión pulmonar aguda e inhibir la respuesta inflamatoria mediada por células causada por el SARS-CoV-2. ⁽²⁶⁾ Las MSC carecen de ACE2; por tanto, son resistentes a la infección. En un estudio de China sobre el trasplante intravenoso de MSC participaron 10 pacientes con COVID-19 confirmado. ⁽²⁶⁾ Los siete pacientes que recibieron MSC se recuperaron.

En otro estudio, 29 pacientes con COVID-19 grave recibieron la terapia estándar; 12 pacientes recibieron terapia estándar e infusión de MSC de cordón umbilical humano. ⁽²⁶⁾ Todos los pacientes que recibieron MSC se recuperaron y no requirieron ventilación mecánica. En 4 pacientes que sólo recibieron la terapia estándar, tres murieron. Sin embargo, los resultados no son significativos por el pequeño tamaño muestral.

Vacunas

Hasta el 14 de octubre de 2021, según la OMS (<https://covid19.who.int>) se habían administrado un total de 6 495 672 032 de dosis de vacunas en todo el mundo, lo que está contribuyendo a la reducción de la incidencia de la COVID-19. Se debate el acceso a las vacunas para los países de bajos ingresos y los criterios éticos de la vacunación, tema que no se tratará en esta revisión. ⁽²⁹⁾

La vacunación contra el SARS-CoV-2 puede causar una reacción aguda a la vacuna o aumentar la gravedad de la infección cuando se contacte con el virus; este mecanismo podría desarrollarse por

aumento de células T y el síndrome de amplificación dependiente de anticuerpos. ⁽²⁶⁾Además, algunos virus emplean anticuerpos para entrar a las células diana.

Las vacunas desarrolladas contra el SARS-CoV-2 son: virus inactivados, virus vivos atenuados, subunidades proteicas, vectores, basados en partículas semejantes a virus y basados en ácidos nucleicos. ^(26,27) Para la mayoría de las vacunas la diana es la proteína S, aunque también la proteína N es inmunogénica.

Llama la atención que la vacuna rusa Sputnik V empleada en tantos países no ha sido aprobada por la OMS. ⁽²⁶⁾Las vacunas aprobadas o pendientes de aprobación por la OMS, incluyendo las vacunas cubanas Soberana 01, Soberana 02, Soberana Plus y Abdala, aparecen en https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/Status_COVID_VAX_29Sept2021_0.pdf En la tabla 1 se describen las vacunas aprobadas. ⁽³⁰⁾

Conclusiones

La COVID-19 es una enfermedad infecciosa viral causada por el SARS-CoV-2 que ha provocado una pandemia con pérdidas humanas y materiales incalculables.

Como la respuesta inmune humoral y celular juega un papel esencial en la aparición y desarrollo de la enfermedad, comprender la dinámica y características de la inmunidad en pacientes infectados con el SARS-CoV-2 es de gran importancia para el control de la COVID-19.

La inmunoterapia de la COVID-19 comprende, entre otros, la utilización de interferones, anticuerpos neutralizantes, plasma de convalecientes, esteroides, terapia anticitocinas, células madre mesenquimales y vacunas, en estudios preclínicos y clínicos, que aportan un arsenal de procedimientos y fármacos para la prevención y control de la pandemia.

Tabla 1. Vacunas aprobadas por la OMS hasta el 29/09/2021

n	Titular de la EUL de la OMS	Nombre de la vacuna	Plataforma
1	BioNTech Manufacturing GmbH	BNT162b2/COMIRNATY Tozinameran (INN)	RNAm (nucleósido modificado)
2	AstraZeneca, AB	AZD1222 Vaxzevria	
3		AZD1222 Vaxzevria	

4		AZD1222 Vaxzevria	Vector adenoviral recombinante ChAdOx1 codificante de proteína S
5		AZD1222 Vaxzevria	
6	Serum Institute of India Pvt. Ltd	Covishield (ChAdOx1_nCoV-19)	
7	Janssen-Cilag International NV	Ad26.COV2.S	Vacuna de vectores con AD26 recombinante no replicante que codifica proteína S
8	Moderna Biotech	mRNA-1273	Vacuna de mRNA (proteína S) encapsulado en nanopartícula lipídica
9	Beijing Institute of Biological Products Co., Ltd. (BIBP)	SARS-CoV-2 Vacuna (célula Vero), inactivada (InCoV)	Inactivado, producido por células Vero
10	Sinovac Life Sciences Co., Ltd.	COVID-19 Vaccine (Vero Cell), Inactivated/Coronavac™	
12	Bharat Biotech, India	SARS-CoV-2 Vaccine, Inactivated (Vero Cell)/COVAXIN	Virión completo inactivado de célula Vero
13	Sinopharm/Wuhan Institute of Biological Products Co Ltd	Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine (Vero Cell)	Inactivado, producido por células Vero
14	CanSinoBIO	Ad5-nCoV	Vector de adenovirus tipo 5
15	NOVAVAX	NVX-CoV2373/Covovax	Nanopartícula recombinante de proteína S de prefusión formulada con adyuvante Matrix-M™
16	SANOFI	CoV2 preS dTM-AS03 vaccine	Recombinante, adyuvante

17	SERRUM INSTITUTE OF INDIA PVT.LTD	NVX-CoV2373/Covovax	Nanopartícula recombinante de proteína S de prefusión formulada con adyuvante Matrix-M™
18	Clover Biopharmaceuticals	SCB-2019	Proteína recombinante de fusión trimérica S del SARS-CoV-2

Fuente: World Health Organization. Status of COVID-19 Vaccines within WHO EUL/PQ evaluation process. Guidance Document 29 September 2021. Disponible en: https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/Status_COVID_VAX_29Sept2021_0.pdf [citado 03/10/2021]

Referencias

1. Soriano Torres O, González Losada C, Veitía Quintana D. Elementos de la dinámica de la respuesta inmune a la infección por SARS-CoV-2. Rev Cubana Inv Bioméd [Internet]. 2021 [citado 11 Oct 2021]; 40(2):[aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://www.revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/1014>
2. Monserrat Sanz J, Gómez Lahoz AM, Oliva Martín R. Papel del sistema inmune en la infección por el SARS-CoV-2: inmunopatología de la COVID-19. Medicine[Internet]. 2021 May;13(33):1917-1931. Disponible en: <https://europepmc.org/backend/ptpmcrender.fcgi?accid=PMC8158328&blobtype=pdf>
3. Arghiani N, Nissan T, Matin MM. Role of microRNAs in COVID-19 with implications for therapeutics. Biomed Pharmacother[Internet]. 2021 Sep 25;144:112247. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8463393/>
4. Aslani M, Mortazavi-Jahromi SS, Mirshafiey A. Cytokine storm in the pathophysiology of COVID-19: Possible functional disturbances of miRNAs. Int Immunopharmacol[Internet]. 2021 Sep 21;101(Pt A):108172. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8452524/>
5. Chifu I, Detomas M, Dischinger U, Kimpel O, Megerle F, Hahner S, Fassnacht M, Altieri B. Management of Patients With Glucocorticoid-Related Diseases and COVID-19. Front

- Endocrinol (Lausanne) [Internet]. 2021 Sep 14;12:705214. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8476969/>
6. Kayode AJ, Banji-Onisile FO, Olaniran AO, Okoh AI. An Overview of the Pathogenesis, Transmission, Diagnosis, and Management of Endemic Human Coronaviruses: A Reflection on the Past and Present Episodes and Possible Future Outbreaks. Pathogens[Internet]. 2021;10(9):1108. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/pathogens10091108>
 7. Cañete Villafranca R, Noda Albelo A, Ferreira Moreno V, Brito Pérez K, García Herrera AL. SARS-Cov-2, el virus emergente que casusa la pandemia de COVID-19. Rev Medica Electronica [Internet]. 2020 [citado 18 Oct 2021]; 42(3):[aprox. 19 p.]. Disponible en: <http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/3844>
 8. Cimolai N. Passive Immunity Should and Will Work for COVID-19 for Some Patients. Clin Hematol Int[Internet]. 2021 Apr 16;3(2):47-68. Disponible en: <https://doi.org/10.2991/chi.k.210328.001>
 9. Rochette L, Zeller M, Cottin Y, Vergely C. GDF15: an emerging modulator of immunity and a strategy in COVID-19 in association with iron metabolism. Trends Endocrinol Metab[Internet]. 2021 Sep 8;32(11):875–889. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8423996/pdf/main.pdf>
 10. Gil de Miguel A, Gil-Prieto R. Vaccination strategies against SARS-CoV-2: General impact on the development of the pandemic. Rev Esp Quimioter[Internet]. 2021 Sep;34 Suppl 1:60-62. Disponible en: <https://seq.es/resumen-del-articulo/rev-esp-quimioter-2021-september-18>
 11. Ghasemzadeh M, Ghasemzadeh A, Hosseini E. Exhausted NK cells and cytokine storms in COVID-19: Whether NK cell therapy could be a therapeutic choice. Hum Immunol[Internet]. 2021 Sep 8:S0198-8859(21)00230-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2021.09.004>

12. Uddin MN, Roni MA. Challenges of Storage and Stability of mRNA-Based COVID-19 Vaccines. *Vaccines* (Basel) [Internet]. 2021 Sep 17;9(9):1033. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8473088/>

13. Bose P, Sunita P, Pattanayak SP. Molecular Insights into the Crosstalk Between Immune Inflammation Nexus and SARS-CoV-2 Virus. *Curr Microbiol*[Internet]. 2021 Nov;78(11):3813-3828. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8456397/>

14. Adamczyk Z, Batys P, Barbasz J. SARS-CoV-2 virion physicochemical characteristics pertinent to abiotic substrate attachment. *Curr Opin Colloid Interface Sci*[Internet]. 2021 Oct;55:101466. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8169569/pdf/main.pdf>

15. Forero-Argüello H, Hernández-Martínez A, Lobo-Moncada D, García-Bohórquez D, Fajardo-Rivera J. Caracterización y fisiopatología del Sars-Cov-2, Revisión de la literatura actual. *MÉD.UIS*[Internet].2021;34(2): 61-75. Disponible en: <https://doi.org/10.18273/revmed.v34n2-2021006>

16. Akter S, Zakia MA, Mofijur M, Ahmed SF, Vo DN, Khandaker G, et al. SARS-CoV-2 variants and environmental effects of lockdowns, masks and vaccination: a review. *Environ Chem Lett*[Internet]. 2021 Sep 26:1-12. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10311-021-01323-7>

17. Jahanafrooz Z, Chen Z, Bao J, Li H, Lipworth L, Guo X. An overview of human proteins and genes involved in SARS-CoV-2 infection. *Gene*[Internet]. 2021 Sep 14;808:145963. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8437745/>

18. Srivastava M, Hall D, Omoru OB, Gill HM, Smith S, Janga SC. Mutational Landscape and Interaction of SARS-CoV-2 with Host Cellular Components. *Microorganisms*[Internet]. 2021 Aug 24;9(9):1794. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/34576690/>

19. Rotondo JC, Martini F, Maritati M, Mazziotta C, Di Mauro G, Lanzillotti C, et al. SARS-CoV-2 Infection: New Molecular, Phylogenetic, and Pathogenetic Insights. *Efficacy of*

- Current Vaccines and the Potential Risk of Variants. *Viruses*[Internet]. 2021 Aug 25;13(9):1687. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8473168/pdf/viruses-13-01687.pdf>
20. Mornese Pinna S, Lupia T, Scabini S, Vita D, De Benedetto I, Gaviraghi A, Colasanto I, Varese A, Cattel F, De Rosa FG, Corcione S. Monoclonal antibodies for the treatment of COVID-19 patients: An umbrella to overcome the storm? *Int Immunopharmacol*[Internet]. 2021 Sep 28;101(Pt A):108200. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8479899/>
21. Lozada-Requena I, Núñez Ponce C. COVID-19: respuesta inmune y perspectivas de intervenciones terapéuticas. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*[Internet]. 2020;37(2):312-9. Disponible en: <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2020.372.5490>
22. Chung JY, Thone MN, Kwon YJ. COVID-19 vaccines: The status and perspectives in delivery points of view. *Adv Drug Deliv Rev*[Internet]. 2021[citado 12/09/2021];170:1-25. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7759095/pdf/main.pdf>
23. Alcock J, Masters A. Cytokine storms, evolution and COVID-19. *Evol Med Public Health*[Internet]. 2021 Feb 4;9(1):83-92. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7928963/>
24. Zheng J, Deng Y, Zhao Z, Mao B, Lu M, Lin Y, Huang A. Characterization of SARS-CoV-2-specific humoral immunity and its potential applications and therapeutic prospects. *Cell Mol Immunol*[Internet]. 2021 Oct 13:1–8. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41423-021-00774-w>
25. Palermo E, Di Carlo D, Sgarbanti M, Hiscott J. Type I Interferons in COVID-19 Pathogenesis. *Biology (Basel)*. 2021 Aug 26;10(9):829. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8468334/pdf/biology-10-00829.pdf>
26. Lyubavina NA, Saltsev SG, Menkov NV, Tyurikova LV, Plastinina SS, Shonia ML, Tulichev AA, Milyutina MY, Makarova EV. Immunological Approaches to the Treatment of New Coronavirus Infection (Review). *Sovrem Tekhnologii Med*[Internet].

- 2021;13(3):81-99. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8482822/pdf/STM-13-3-09.pdf>
27. Li Y, Zhao W, Liu J, Chen Z, Lv Q, Zhang Z. Immunotherapy Summary for Cytokine Storm in COVID-19. *Front Pharmacol.* 2021 Sep 17;12:731847. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8484328/>
28. Patrucco F, Gavelli F, Fagoonee S, Solidoro P, Undas A, Pellicano R. Current treatment challenges in the COVID-19 pandemic. *Pol Arch Intern Med*[Internet]. 2021 Sep 30;131(9):854-861. Disponible en: <https://www.mp.pl/paim/issue/article/16077/>
29. Peacocke EF, Heupink LF, Frønsdal K, Dahl EH, Chola L. Global access to COVID-19 vaccines: a scoping review of factors that may influence equitable access for low and middle-income countries. *BMJ Open*[Internet]. 2021 Sep 30;11(9):e049505. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8487019/>
30. World Health Organization. Status of COVID-19 Vaccines within WHO EUL/PQ evaluation process. Guidance Document 29 September 2021. Disponible en:
https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/Status_COVID_VAX_29Sept2021_0.pdf [citado 03/10/2021]