Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

Papel del sistema inmune en la infección por el SARS-CoV-2: inmunopatología de la COVID-19

J. Monserrat Sanz[a,b,*], A.M. Gómez Lahoz[a] y R. Oliva Martín[a]

[a]Laboratorio de Enfermedades del Sistema Inmune. Departamento de Medicina y Especialidades Médicas. Facultad de Medicina. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares. Madrid. España. [b]Instituto de Investigación Sanitaria Ramón y Cajal (IRYCIS). Madrid. España.

Palabras Clave:

- SARS-CoV-2
- COVID-19
- Sistema inmune innato
- Sistema inmune adaptativo

Resumen

El sistema inmune es capaz de controlar adecuadamente la infección por el SARS-CoV-2 en un 81% de los pacientes, cursando de una forma asintomática o con sintomatología moderada; sin embargo, un 19% de los pacientes infectados sufren una enfermedad grave, que llega a convertirse en crítica y mortal. Este trabajo de revisión pretende proporcionar un repaso a los antecedentes epidemiológicos de los β-coronavirus, describir el mecanismo de infección del SARS-CoV-2 y resumir la base inmunológica racional que se conoce hasta la actualidad para permitir una mejor comprensión de la inmunopatología de la COVID-19. El virus SARS-CoV-2 es capaz de alterar profundamente el comportamiento de los componentes moleculares y celulares del sistema inmune. Las decisiones iniciales del sistema inmune innato son responsables de una correcta o inadecuada respuesta del sistema inmune adaptativo y, junto con las comorbilidades, están directamente asociadas a la progresión de la patología.

Keywords:

- SARS-CoV-2
- COVID-19
- Innate immune system
- Adaptive immune system

Abstract

Role of the immune system in SARS-CoV-2 infection: immunopathology of COVID-19

The immune system is capable of adequately controlling SARS-CoV-2 infection in 81% of patients, whose disease is asymptomatic or who experience moderate symptoms. However, 19% of infected patients develop severe disease which can become critical or fatal. This review article intends to provide an overview of the epidemiological antecedents of β-coronaviruses, describe the mechanisms of SARS-CoV-2 infection, and summarize the rational immunological underpinnings known at present which allow for a better understanding of the immunopathology of COVID-19. The SARS-CoV-2 virus is capable of profoundly altering the behavior of molecular and cellular components of the immune system. The initial decisions of the innate immune system are responsible for a proper or improper response of the adaptive immune system and, along with comorbidities, are directly associated with disease progression.

Introducción

En diciembre de 2019, un conjunto de pacientes con un nuevo síndrome grave respiratorio de etiología desconocida fue observado en Wuhan, provincia de Hubei (China), y comunicado a la Organización Mundial de la Salud (OMS). Rápidamente, el 7 de enero de 2020, científicos chinos consiguieron aislar y secuenciar en estos pacientes un nuevo β-coronavirus, inicialmente denominado por la OMS «2019-nCOV» (12 de enero) que, posteriormente, el 11 de febrero de 2020 una comisión de expertos representada por el Grupo de Estudio de Coronavirus y la OMS denominaron oficialmente SARS-Cov-2 o «coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo grave» (*Severe Acute Respiratory Síndrome Coronavirus-2*) y a la patología «enfermedad por coronavirus 2019» (*coronavirus disease 2019*, la COVID-19)[1,2]. El 30 de enero de 2020, la OMS declara que la epidemia de la COVID-19 era una emergencia de salud pública internacional[3], y el miércoles 11 marzo, la declaró como pandemia[4,5].

En el momento de escribir esta actualización, y con los casos aumentando, esta pandemia lleva ya 104956439 casos de pacientes infectados confirmados con más de 2290488 de muertes a nivel mundial (https://covid19.who.int/), aunque existen algunos países que, afortunadamente, todavía no han

*Correspondencia
Correo electrónico: jorge.monserrat@uah.es

sufrido esta pandemia. Aproximadamente, un 81 por ciento de los pacientes presentan un curso asintomático o moderado (*mild disease*), un 14 por ciento presentan una forma grave (*severe disease*) y un 5 por ciento presentan una patología crítica (*critical disease*) que puede llegar a ser mortal[6,7]. El grupo de más riesgo lo componen, marcadamente, las personas de avanzada edad o pacientes con patologías previas o comorbilidades. En el caso de las personas mayores, se debe a la inmunodeficiencia secundaria que presenta el sistema inmune como consecuencia de una deteriorada función fisiológica a causa del envejecimiento. Diversas patologías endocrinas, digestivas, hematológicas, neoplásicas, infecciones por virus, pacientes politraumatizados, grandes quemados, cualquier tratamiento farmacológico fuertemente inmunosupresor, quimioterapias, radioterapias, o la misma exposición a agentes ambientales, junto con las más de 450 inmunodeficiencias congénitas definidas a día de hoy, representan múltiples situaciones de riesgo crítico ante la infección por el SARS-CoV-2.

El objetivo de este trabajo de revisión consiste en proporcionar un repaso a los antecedentes epidemiológicos de los β-coronavirus, describir el mecanismo de infección del SARS-CoV-2 descubierto hasta la actualidad y los últimos hallazgos de la fisiopatología de la COVID-19 y, todo ello, desde una perspectiva orientada a la comprensión del papel fundamental que presenta el sistema inmune durante el desarrollo de esta enfermedad. Adicionalmente, se discutirán las alteraciones que se producen en los componentes celulares y solubles pertenecientes tanto al SI innato como al adaptativo en relación con la heterogénea severidad que presentan los pacientes con la COVID-19.

Antecedentes

Anteriormente al año 2002, existían unos pocos coronavirus circulando entre los seres humanos, produciendo resfriados convencionales, aunque su posible potencial patológico grave fue previamente reconocido por los investigadores[8]. Sin embargo, a partir del año 2003, los coronavirus fueron capaces de atravesar las barreras entre especies e infectar a los seres humanos, provocando patologías respiratorias graves[2]. En noviembre de 2002, en China se identificó el virus SARS-CoV-1 (*severe acute respiratory síndrome coronavirus*), que causó una transmisión sin precedentes entre personas, acompañada de una alta tasa de mortalidad[8,9]. En enero de 2004, se consideró que la pandemia del SARS-CoV-1 finalizaba, al no existir evidencias de nuevos pacientes infectados y detectados. Como consecuencia, los científicos descubrieron que los coronavirus parecidos al SARS-CoV-1 presentaban la capacidad de infectar a células humanas sin necesidad de la adaptación característica que suelen realizar los virus en general[10]. En junio de 2012, emergió un nuevo coronavirus, denominado MERS-CoV (*middle east respiratory syndrome coronavirus*), obtenido del esputo de un paciente que falleció de neumonía y fallo renal en Arabia Saudí[11]. De nuevo se describieron casos similares que afectaron a los países circundantes, y en mayo del 2015 se comunica una epidemia del virus MERS-CoV procedente de un individuo migrante del medio este (*middle east*) en Corea del Sur[12].

Gracias a los estudios realizados en el SARS-CoV, se comprendió rápidamente la epidemiología y patogénesis del MERS-CoV. El resultado final de estas dos epidemias previas provocó 8098 pacientes infectados, en 29 países, con 916 fallecimientos por el SARS-CoV y entre 2012 y 2018, 800 fallecimientos por el MERS-CoV en 27 países. El 80 por ciento de las investigaciones científicas apuntaron al murciélago como el reservorio natural, a las civetas en el SARS y a los dromedarios en el MERS-CoV, como hospedadores intermediarios previos a la infección en los seres humanos. El SARS-CoV-2, originado en la ciudad de Wuhan (China), se ha diseminado ya al resto del mundo, con una tasa de infectados y muertos incomparable con el SARS-CoV y el MERS-CoV. El reservorio natural y origen de este nuevo virus se ha identificado en los murciélagos, y su hospedador intermediario apunta a pangolines, tortugas o serpientes, aunque no está nada claro[13].

Estos tres β-coronavirus se transmiten principalmente por la vía respiratoria y las mucosas y, posiblemente, también por vía oral y fecal, replicándose en el tracto respiratorio inferior, causando una neumonía que puede llegar a ser fatal. El tiempo medio de incubación son 4-5 días, antes de la aparición de los primeros síntomas, el 97% de los pacientes con síntomas los expresan a los 11,5 días. En el momento del ingreso, los pacientes presentan fiebre y tos seca y, algunos de ellos, dificultad para respirar, tos con sangre, dolor muscular y articular, anosmias, dolor de cabeza y mareos, náuseas y diarreas[14].

Estructura y mecanismo principal de la infección por el SARS-CoV-2

El SARS-CoV-2, inicialmente aislado en uno de los pacientes del mercado de Wuhan, es un β-coronavirus que consiste en una cadena sencilla de ARN, con una estructura genómica de 29891 bases que codifica para 9860 aminoácidos[2,15], de lectura en sentido positivo, no segmentado y con una cápside como envoltura. Esta envoltura proteica presenta unos 60-140 nm, es esférica y espiculada, lo que le confiere el nombre a la familia de los «coronavirus». En comparación con el SARS-CoV-2, el SARS-CoV-1 y el MERS-CoV presentan unas 27000 y 31000 bases, respectivamente. Estos tres β-coronavirus presentan entre 6 y 11 marcos abiertos de lectura (ORF) (es decir, la secuencia de ARN que es capaz de codificar proteínas y que está comprendida entre un codón de inicio hasta uno de terminación)[2]. En el SARS-CoV-2, el primer marco de lectura (ORF1a/b) ocupa dos tercios de la secuencia del virus, y traduce las proteínas pp1a, pp1b que, a su vez, se escindirán en 16 proteínas no estructurales (NSP)[8]. Estas últimas, formarán la transcriptasa replicasa viral, responsable de la replicación y transcripción del genoma del virus, el resto del ORF codifica para proteínas estructurales o accesorias. Adicionalmente, el genoma del virus expresa cuatro proteínas estructurales esenciales, la glicoproteína de superficie *spike* (S), la proteína pequeña de la *envuelta* (E), la proteína matriz de la *membrana* (M) y la proteína de la *nucleocápside* (N), además de una serie de proteínas capaces de interferir en el funcionamiento del sistema inmunitario del huésped[2,8,14].

La vía crítica de entrada del virus en nuestras células es la enzima convertidora de angiotensina 2 o también llamado receptor ACE-2. Este receptor está expresado en las células epiteliales de los alvéolos pulmonares, en los endotelios y en los macrófagos alveolares[14]. La glicoproteína S del virus SARS-CoV-2 «es la proteína clave» que utiliza para entrar en nuestras células empleando el receptor ACE-2. Esta glicoproteína está compuesta de dos subunidades: la subunidad S1 consiste en el dominio de unión al receptor denominado RBD y un dominio amino terminal. Este dominio RBD determina la unión y en qué grado con la enzima ACE-2[14]. La subunidad S2 presenta una región con una proteína de fusión (FP) y dos regiones HR1 y HR2, siete veces repetida. El mecanismo de infección se iniciaría con la unión de RBD de la subunidad S1 a ACE-2 que activa la endocitosis, se produce un endosoma donde la subunidad S1 es escindida, exponiendo el dominio de fusión de la subunidad S2 que, a su vez, se plegaría sobre sí misma para unir HR1 y HR2, provocando la fusión de la membrana y la liberación del virión al citoplasma. Sin embargo, y a diferencia del SARS-CoV-1, el SAR-CoV-2 presenta un dominio adicional en la estructura de la proteína S, susceptible de ser escindido por proteasas como la furina o la TMPRSS2, situadas en la membrana de la célula huésped. Esto provocaría la escisión de diferentes formas de la proteína S, y podría explicar por qué es más infeccioso que otros coronavirus como el SARS-CoV-1 o el MERS-CoV[14]. Se ha descrito que la presencia de la proteasa TMPRSS2 es esencial para que el SARS-CoV-2 entre en las células del huésped. De esta manera, tanto bloquear la proteína S, como bloquear la proteasa TMPRSS2 son dianas terapéuticas para el desarrollo de nuevos fármacos para el tratamiento y prevención de la COVID-19[14] (fig. 1). Un mecanismo adicional de infección denominado «mejora (infecciosa) dependiente de anticuerpos» (ADE), que consiste en el papel que presentan los anticuerpos no neutralizantes a la hora de permitir la entrada del virus dentro de los macrófagos, será descrito en la sección de linfocitos B.

Mecanismos inmunológicos de la fisiopatología de la COVID-19

El sistema inmune representa el conjunto de moléculas y células encargadas de diferenciar lo propio de lo extraño, lo ofensivo de lo inofensivo, y actúa de forma coordinada frente a los microorganismos infecciosos y los tumores. Sin embargo, no funciona de la misma forma en todos los seres humanos, la razón es clara, es un sistema «conceptualmente concebido» para asegurar a la especie humana y no al individuo, un sistema que coevoluciona con los patógenos pero que, además, presenta la capacidad de adelantarse a los mismos mediante un proceso genético único denominado recombinación somática, realizado exclusivamente por los linfocitos T y B. Consecuentemente, la gravedad presentada por los enfermos de la COVID-19 es, en parte, debida a la infección por el virus, a las comorbilidades y al envejecimiento del sistema inmune, pero también es debida a la heterogénea respuesta del sistema inmune de cada individuo ante el mismo.

Una visión global de la respuesta inmune en la COVID-19

La infección por el SARS-CoV-2 se transmite principalmente por la inhalación de pequeñas gotas que contienen el virus a través de las vías respiratorias altas, donde comenzará a estimular al sistema inmune, progresará a las vías respiratorias bajas donde se replicará y podrá desencadenar una neumonía más o menos grave, incluso con desenlace fatal. El SARS-CoV-2 iniciará la infección de las células epiteliales en las vías respiratorias, células epiteliales alveolares (neumocitos tipo 2), células endoteliales y macrófagos alveolares, ya que todos estos tipos celulares presentan en común el receptor ACE2, principal mecanismo de infección explicado en el epígrafe anterior[14]. El virus se replicará en estas células que, a su vez, se estresarán o serán destruidas, permitiendo, por un lado, la amplificación del ciclo viral y su transmisión a otras células adyacentes y, por otro lado, la generación de distintas señales de alarma. Estas señales de alarma, críticas, serán detectadas por células centinela innatas como son los macrófagos alveolares, mastocitos, células dendríticas, *natural killer* (NK) y otros mecanismos defensivos humorales como el sistema del complemento y anticuerpos naturales o inducidos previamente. Consecuencia de infecciones víricas o neumonías previas, la presencia de linfocitos T memoria y anticuerpos inducidos secretados por células B plasmáticas en esta fase inicial de la infección inicial por el SARS-CoV-2, también podrían ser clave para una rápida eliminación del virus o, por el contrario, proporcionar ayuda a su mecanismo de infección, como comentaremos más tarde, mediante el proceso de mejora dependiente de anticuerpos (ADE). Los macrófagos alveolares pueden ser *in situ* activados por la presencia del virus o de células adyacentes infectadas por el mismo, liberando rápidamente citocinas proinflamatorias como la IL-β, IL-6, factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) e IL-8 que rápidamente afectarán a la permeabilidad y composición molecular de los endotelios alveolares. Otros mecanismos inmunológicos como la activación de los mastocitos encargados de liberar histaminas, el complemento produciendo anafilotoxinas C3a y C5a o anticuerpos naturales o inducidos colaboran, de forma simultánea, en la activación de estos endotelios. Como resultado, se producirá un reclutamiento de células inmigrantes y la amplificación de la inflamación inicial. Las primeras células que rápidamente se extravasan son los neutrófilos y los monocitos, siendo estos últimos rápidamente diferenciados a nuevos macrófagos (denominados macrófagos derivados de monocitos de sangre periférica), que reemplazarán a los macrófagos alveolares y a nuevas células dendríticas, repoblando de nuevas células inmunes el tejido respiratorio. Las células presentadoras de antígeno (APC) profesionales, como las células dendríticas, recogerán partículas del virus, madurarán y migrarán a los órganos linfoides secundarios (OLS) más cercanos, donde podrán activar a linfocitos T colaboradores (Th) y citotóxicos (Tc) específicos del virus, que proliferarán y serán reclutados entre 6 y 10 días después al epitelio alveolar inflamado, donde se encargarán de orquestar una respuesta defensiva mucho más contundente, liberando grandes cantidades de citocinas

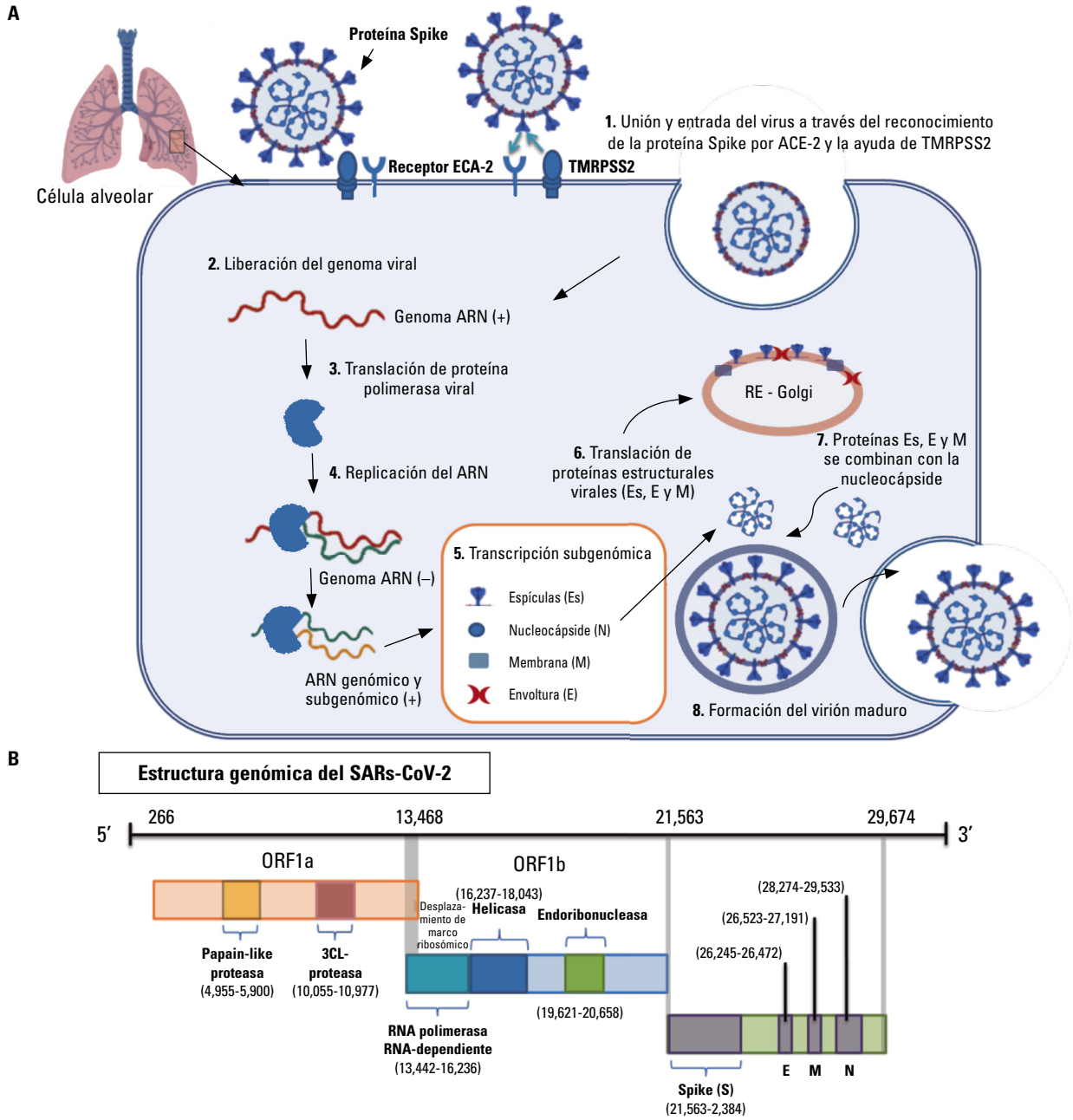

Fig. 1. A. Mecanismo de infección del SARS-CoV-2. 1. El virus se une a través de la proteína S al receptor ACE-2 con ayuda de la proteasa TMRPSS2 y se introduce por endocitosis. 2. Liberación del genoma viral. 3. Translación de la proteína polimerasa viral. 4. Replicación del ARN. 5. Transcripción subgenómica y ensamblaje de la nucleocápside con el ARN genómico. 6. Translación de proteínas estructurales virales a la membrana del retículo endoplasmático y aparato de Golgi. 7. Combinación y ensamblaje de las proteínas Es, E y M con la nucleocápside. 8. Liberación del virus por exocitosis (figura realizada con BioRender). B. Estructura genómica del SARS-CoV-2.

y eliminando las células infectadas. Simultáneamente, las células T cooperadoras foliculares (Tfh) cooperarán con las células B en los OLS, previamente activadas por el virus, para que produzcan cambio de isotipo e hipermutación somática y elaboren anticuerpos más específicos frente al virus (fig. 2).

En condiciones normales, toda esta respuesta global y coordinada de los distintos componentes celulares, moleculares y humorales del sistema inmune es capaz de resolver la infección, eliminar el virus y generar memoria antigénica celular. 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 e incluso mortal. A continuación, vamos a profundizar en el papel específico de cada componente defensivo y sus posibles implicaciones en la COVID-19. En primer lugar, analizaremos los componentes principales del sistema inmune innato, encargados de iniciar las señales de alarma, ralentizar la infección viral e incluso eliminarla y reclutar más células efectoras y, en segundo lugar, los componentes del sistema inmune adaptativo, que necesitarán un tiempo de proliferación y aprendizaje para poder eliminar eficientemente las células infectadas por el virus y generar memoria.

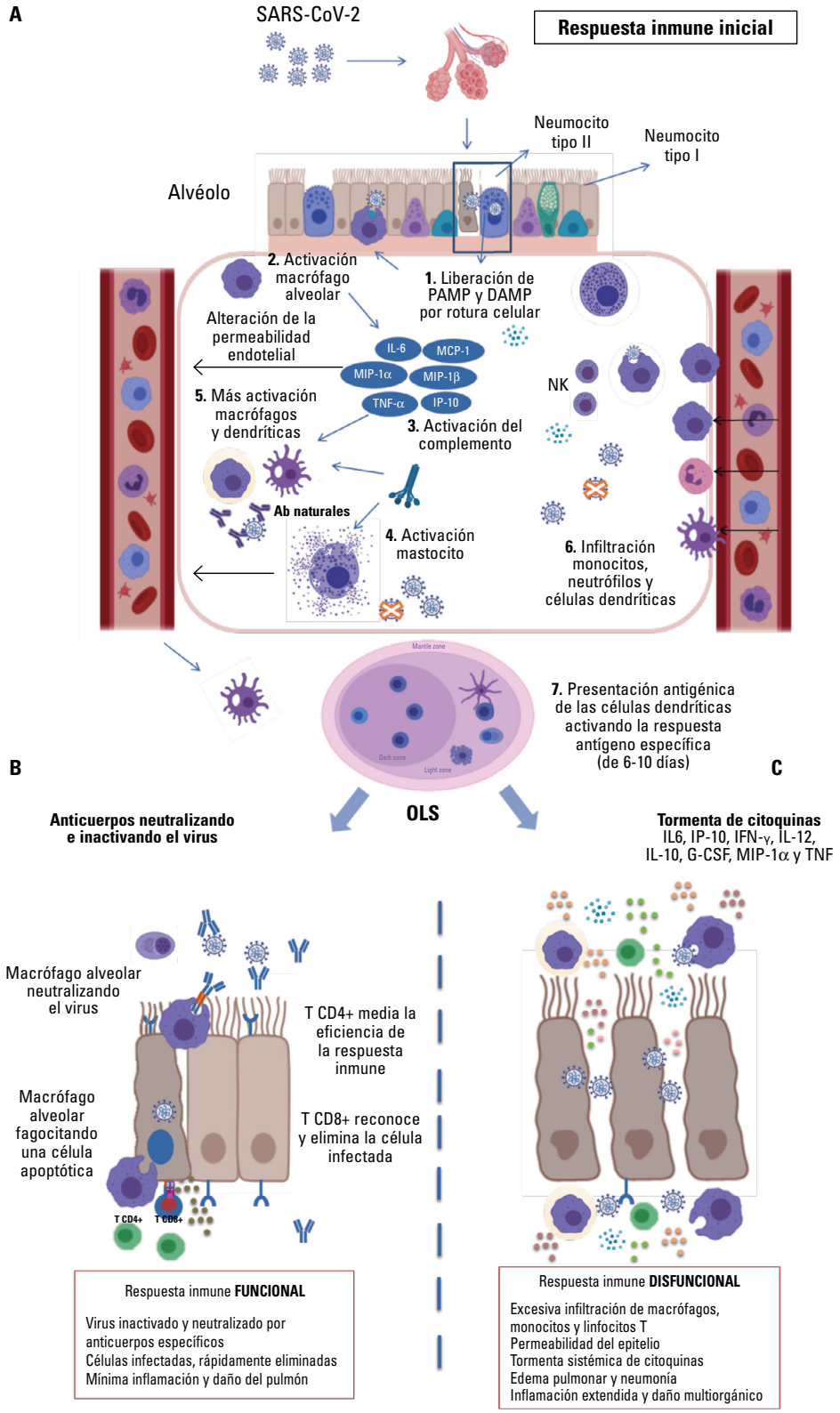

Fig. 2. A. Fase inicial aguda en la infección por SARs-CoV-2. 1. El epitelio alveolar libera PAMP (patrones asociados a los patógenos) y DAMP (patrones asociados al daño). 2. Los macrófagos alveolares reconocen los PAMP y DAMP e inician el proceso de inflamación liberando citocinas proinflamatorias. 3 y 4. Activación del sistema del complemento y desgranulación de mastocitos. 5. Activación de macrófagos derivados de monocitos y células dendríticas productoras de citocinas inmigrantes. 6. Amplificación de la respuesta, alteración de la permeabilidad endotelial aumentando la infiltración de monocitos, células dendríticas y neutrófilos. 7. Presentación antigénica de células dendríticas a linfocitos T en los OLS (órganos linfoides secundarios) y activación de linfocitos B para la producción de anticuerpos específicos. B. Respuesta eficiente del sistema inmune. Neutralización del virus por anticuerpos específicos y apoptosis de las células alveolares infectadas mediante señalización de linfocitos Th y eliminación de estas los Tc. Las células apoptóticas son fagocitadas por macrófagos alveolares. C. Respuesta disfuncional del sistema inmune. Masiva infiltración de células del sistema inmune innato, tormenta de citocinas, profundo daño endotelial y alteración de la permeabilidad del epitelio alveolar (figura realizada con BioRender).

Sistema inmune innato en la COVID-19: macrófagos alveolares, monocitos, neutrófilos, complemento y *natural killer*

Monocitos y macrófagos en la COVID-19

Indudablemente, el papel de los monocitos y los macrófagos es considerado como el más relevante en la patogénesis de esta infección vírica, y es en el que más se han focalizado todos los estudios[16].

Características de los macrófagos alveolares. Los macrófagos alveolares representan, en condiciones normales, el 90 por ciento de los macrófagos situados en el pulmón[17]. Constituyen la primera línea de defensa en los pulmones, y se encargan de la inmunovigilancia de las vías aéreas y de la integridad estructural y funcional de las vías respiratorias[17-19]. Se originan durante el desarrollo fetal, y se sitúan anatómicamente en las vías respiratorias adyacentes a los neumocitos de tipo II, que representan entre el 5-10 por ciento del epitelio pulmonar, y son los encargados de producir el surfactante pulmonar, frente a los neumocitos de tipo I, que representan el 90 por ciento y se encargan del intercambio gaseoso. Los monocitos de sangre periférica pueden extravasarse a los tejidos y, dependiendo del microambiente tisular, diferenciarse a macrófagos o a células dendríticas. Por consiguiente, los macrófagos alveolares, mayoritarios en principio, coexisten con macrófagos inmigrantes derivados de monocitos; sin embargo, la presencia de infecciones víricas, bacterianas, tabaco, contaminantes y partículas ambientales puede cambiar su proporción e incluso invertirla[18,20]. En el tejido pulmonar también existe otra población de macrófagos minoritarios denominados intersticiales, que presentan una actividad defensiva intermedia entre los macrófagos alveolares y los derivados de monocitos[17]. Los macrófagos alveolares, a diferencia de otros macrófagos, son capaces de autorrenovarse y sobrevivir mucho tiempo[20], tienen una morfología diferente, con un mayor tamaño y un mayor citoplasma y se presentan como las células más tolerantes respecto de los macrófagos intersticiales o los inmigrantes, ya que permanecen en constante contacto directo con el universo antigénico del mundo exterior[17,18]. Además, los macrófagos alveolares expresan receptores adicionales como, por ejemplo, el CD200, SIRP-α y receptores *scavengers* (basureros) y secretan factor de crecimiento transformante beta (TGF-β) para poder eliminar patógenos, restos celulares procedentes de células muertas y antígenos particulados y, así, no provocar inflamación ni respuesta inmune[20].

Dentro de los macrófagos alveolares, y extensible al resto de macrófagos, se diferencian dos grandes grupos, los M1-*like* (M1) y los M2-*like* (M2), aunque estos últimos se han subdivido en tres subpoblaciones más, denominadas M2a, M2b y Mc para diferenciar si eran antiinflamatorios, reparativos o inmunosupresores[21]. Los macrófagos M1 son los macrófagos defensivos frente a los patógenos, activados por interferón (IFN) o LPS (lipopolisacárido bacteriano), con alta capacidad fagocítica y exocítica de especies reactivas del oxígeno (ROS) y óxido nítrico, de producir grandes cantidades de citocinas proinflamatorias, expresar moléculas de histocompatibilidad de clase II, CD68, CD80 e IDO, todo ello para eliminar patógenos y servir de enlace con linfocitos T[18]. Los macrófagos M2 son derivados de los M1, activados por IL4 e IL-13, y son los encargados de resolver la inflamación, promoviendo la inmunosupresión, reclutando células T inmunosupresoras e inhibiendo la actividad fagocítica y favoreciendo la tolerancia inmune[18]. Se caracterizan por expresar marcadores como el CD163, CD206 y producir arginasa-1, YM1 e YM2 (quitinasas). Son los encargados también, directa o indirectamente, de reparar los tejidos y recuperar su homeostasis, promoviendo la angiogénesis, la remodelación de la matriz y la vascularización. La presencia de citocinas antiinflamatorias como TGF-b, IL-10 e IL-4 favorecen su diferenciación de M1 a M2, y que los linfocitos Th secreten IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13[18].

En estado estacionario, todos los macrófagos expresan en alta intensidad un conjunto de receptores denominados «receptores de reconocimiento de patrones». Estos receptores se dividen en dos grandes grupos, los que reconocen patrones moleculares asociados a patógenos (comúnmente llamados PAMP), y los que reconocen patrones moleculares asociados al daño (DAMP)[17]. Ambos van a ser importantes en el inicio de la respuesta ante el SARS-CoV-2 y lo explicamos brevemente:

Receptores de PAMP. Están compuestos por la familia de los TLR (receptores de tipo *toll*), la familia RSL (receptores de tipo ácido retinoico inducibles), los CLR (receptores de hidratos de carbono de tipo lectina y manosa) y los de tipo NOD (dominio de oligomerización de unión a nucleótidos)[18,22]. Los TLR se encuentran localizados en la membrana de los macrófagos o en sus endosomas, y presentan la capacidad de reconocer específicamente estructuras conservadas comunes en grupos de patógenos que, además, son esenciales para su supervivencia. El TLR-2 y TLR-4 reconocen proteínas estructurales y no estructurales de bacterias grampositivas como el ácido lipoteicoico o el LPS de bacterias gramnegativas, el TLR-5 reconoce la flagelina de microorganismos con flagelos, el TLR-3 reconoce ARN viral de doble cadena, el TLR-7 y TLR-8 reconoce ARN viral de cadena sencilla y el TLR-9 reconoce el CpG (cito-paraguanil-dinucleótido) base presente en el ADN de bacterias y virus[18]. Los TLR-3, 7, 8 y 9 presentan una localización endosomal, ya que requieren de la previa fagocitosis y posterior hidrólisis de los microorganismos para exponer su material genético a los mismos, y así poder transducir al núcleo su reconocimiento y activación. Sin embargo, el TLR-2, 4 y 5 transducen directamente su reconocimiento desde la membrana al núcleo. Por otro lado, este sistema defensivo se complementa con sensores víricos y bacterianos localizados en el citosol, como RIG-1 para virus ARN de cadena sencilla o MDA-5 para ARN de cadena doble, o NOD-1 y NOD-2 para derivados de peptidoglicanos procedentes de gramnegativos[18].

Receptores de DAMP. Reconocen lo que comúnmente se han llamado alarminas. Son un amplio grupo de péptidos, proteínas o moléculas endógenas, constitutivas, quimiotácticas y con capacidad de activar el sistema inmune como resul-

tado del estrés, daño y/o muerte celular o tisular[23,24]. Se han identificado DAMP endógenos constitutivos nativos como el ATP, ácido úrico, HMGB1, S100, ácidos nucleicos propios e histonas, amiloides séricos etc., DAMP endógenos inducidos por lesión celular, epítopos inducidos por oxidación, señales de peligro homeostática como hipoxia, cambios en la acidez, osmolaridad o estrés metabólico, HSP (proteínas de estrés térmico) o también DAMP como citocinas producidas como consecuencia del estrés de una célula previamente dañada que afecta a otras a secretar más, como la IL-1α, IL-1β, IL-18, IL-33, TNF e IFN-γ[22,23].

Inflamasomas. Por último, un complejo proteico citoplasmático presente en los macrófagos y directamente relacionado con la activación de los PAMP y los DAMP y del SARS-CoV-2 son los inflamasomas. Se definirían como los sensores e intermediarios del desarrollo de la inflamación[22]. Los inflamasomas se inician al activarse los sistemas citosólicos de la familia NOD, NLRC (receptor tipo NOD con dominio CARD) y NLRP (receptor tipo NOD con dominio pirina), siendo esta última la más relevante. Existen 14 tipos de NLPR distintos (del 1 al 14), siendo los más relevantes los NLRP-1, 3, 4 y 7 y, entre ellos, el NLPR3 ha sido el más estudiado. La presencia de virus, bacterias y hongos, o de moléculas procedentes del estrés celular, necrosis o isquemia producen la activación por fosforilación de sus respectivos receptores, se activará el factor transcripcional NF-Kβ, se traslocará al núcleo y se sintetizarán NLPR3, pro-IL-1β, pro-IL-18 y pro-IL-33. Se formará el NLPR3-inflamasoma que formará un complejo con la procaspasa-1, se oligomerizará en un tetrámero y se activará, como consecuencia se producirá la escisión inmediata de pro-IL-1β y, pro-IL-18 y la activación de la pro-IL-33, y la secreción de grandes cantidades de IL-1β, IL-18 e IL-33. Adicionalmente, se producirán proteínas que destruirán la membrana de la célula, ejecutándose un proceso interno de muerte celular programada, altamente inflamatorio, denominado piroptosis, amplificándose así la liberación de más DAMP como el ATP, ADN o HMGB-1[22].

Fisiopatología de los macrófagos en la COVID-19. Implicación en el síndrome de liberación de citocinas/síndrome de activación macrofágica. Teniendo en cuenta todo esto, el SARS-CoV-2 provoca la lesión o destrucción de las células alveolares y adyacentes como consecuencia de su ciclo viral replicativo[14]. Por un lado, las células infectadas activan el NLPR3-inflamasoma, entran en piroptosis y secretan IL-1β, IL-18, TNF-α e IL-33, se lisan y liberan DAMP como ATP, ADN y HMGB-1[14] iniciando la inflamación, activando a otras células adyacentes y a los macrófagos alveolares[16,25]. Por otro lado, y de forma simultánea, el propio virus y cientos de partículas víricas liberadas por la lisis de las células por el mismo pueden activar a los macrófagos alveolares mediante distintos mecanismos[25].

El virus, junto con restos celulares, es introducido por fagocitosis en el macrófago. Se formarán fagolisosomas que se encargarán de degradar proteínas, liberar partículas de ARN víricas, las cuales serán reconocidas por TLR-7 y TLR-8, específicos de ARN de cadena sencilla, y señalizarán vía NF-κB al núcleo.

El virus es opsonizado por anticuerpos no neutralizantes, principalmente, del isotipo IgG, internalizado por receptores Fc del macrófago que señalizarán activación.

Si bien no todos los macrófagos parece que expresan ACE-2 y TMR, hay una parte importante de ellos que sí lo hacen[25]. El virus infectaría directamente el macrófago mediante los receptores ACE-2 y TMPRSS2, al inocular el ARN viral, estas células presentan el sensor intracelular RIG-1 que activará la transducción de señal al núcleo vía NF-κB.

La activación de los macrófagos mediante sus PRR, tanto DAMP como PAMP, conduce a la secreción de las citocinas proinflamatorias IL-1β, IL-6, TNF-α, IFN-γ y quimiocinas como IL-8, MCP1, IP-10 provocan el aumento de la permeabilidad vascular y la extravasación rápida de monocitos que se transformarán en macrófagos, células dendríticas y neutrófilos que se encargarán de contener al virus y amplificar la inflamación[14,25]. En un segundo orden temporal, se extravasarán también los linfocitos T activados[14] y los linfocitos B producirán nuevos anticuerpos. En la mayoría de los pacientes infectados por el SARS-COV-2, este conjunto de mecanismos defensivos es suficiente para eliminar la infección de los pulmones, que la respuesta inflamatoria decrezca, que comiencen los mecanismos reparadores y que los pacientes se recuperen.

Sin embargo, un 20 por ciento de los pacientes presentan una neumonía grave o crítica que se correlaciona con un estado hiperinflamatorio del paciente que requiere de ingreso hospitalario y que puede comprometer su vida. Este estado hiperinflamatorio se ha definido como «síndrome de liberación de citocinas» (CRS) o «tormenta de citocinas» y se ha observado como consecuencia de infecciones o tratamientos farmacológicos[16]. El CRS es el resultado de una fuerte activación de muchas células del sistema inmune que provoca la liberación descontrolada de grandes cantidades de citocinas, se inicia localmente pero rápidamente se refleja en la circulación sanguínea[16]. Son muchas las citocinas elevadas en esta tormenta de citocinas, IL-1β, IL-2, IL-6, IL-7, IL-10, TNF-α, TGF-β, G-CSF, MCP1, IP10, MIP-1α, entre muchas otras[14]. La citocina más crítica identificada es la IL-6, que se incrementa desmesuradamente en función de la gravedad de los pacientes, e incluso diferencia a pacientes que sobreviven al virus de los que no lo hacen[14]. La elevación de citocinas como la IL-1β y la IL-6, entre otras, señala a los macrófagos como principales contribuyentes a este estado hiperinflamatorio, aunque no son las únicas células responsables. De hecho, en varios modelos animales con la depleción de macrófagos, son capaces de disminuir la letalidad y la intensidad de la tormenta de citocinas pero no de eliminarla[16]. Así, el CRS está íntimamente ligado al «síndrome de activación macrofágica» (MAS) asociado a la linfohistiocitosis hemofagocítica, relacionado con distintas enfermedades autoinmunes como la artritis idiopática juvenil, también presente en infecciones y neoplasias, y que produce leucopenia, insuficiencia hepática, insuficiencia renal, hiperferritinemia, coagulopatía y desórdenes neurológicos, al igual que en los pacientes graves de la COVID-19[16]. Estos pacientes de mal pronóstico experimentan ante el SARS-CoV-2 una tormenta de citocinas autoamplificada y un MAS que provocará el re-

clutamiento masivo y la migración de células inflamatorias al tejido pulmonar, se liberarán más citocinas, proteasas, radicales libres y óxido nítrico que dañarán severamente los epitelios y endotelios pulmonares, provocando la descamación de las células alveolares, la formación de una membrana hialina y la extravasación inadecuada de líquidos a través de los endotelios dañados, produciendo edema pulmonar[14]. Esto provocará la disminución en la eficiencia del intercambio de gases, dificultad para respirar y la disminución de los niveles de oxígeno en sangre, conduciendo al síndrome de distrés respiratorio (ARDS), al fallo multiorgánico y a la muerte del paciente.

Papel de las subpoblaciones de macrófagos en la COVID-19. Adicionalmente, en los pacientes graves o críticos, a diferencia de los moderados, se ha observado la presencia de un exudado fibrinoso o fibrosis pulmonar que se ha asociado al comportamiento inadecuado de las subpoblaciones de macrófagos M1 y M2 infiltrados en el pulmón[18]. Los macrófagos M1 son más predominantes en los inicios de una infección vírica, destruyendo al virus e iniciando la inflamación, mientras que los M2 predominan más en la resolución de la respuesta defensiva y la reparación de los tejidos[18]. Una vez iniciada la respuesta inflamatoria por los macrófagos M1, esta debe ir acompañada de una diferenciación de los mismos a macrófagos M2 mediada por la presencia de citocinas antiinflamatorias como IL-4, IL-10, IL-13 y TGF-β. Esto debería dirigir la remisión de la respuesta inflamatoria, disminuyendo su capacidad de producir citocinas proinflamatorias y promoviendo la secreción de más citocinas antiinflamatorias como la IL-10 y TGF-β. Los macrófagos M2 se encargarán de producir en colágeno I y III y metaloproteinasas de la matriz extracelular, factores proangiogénicos como el EGF y el PDGF con la misión de reparar la matriz extracelular y cicatrizar el tejido pulmonar[18]. Sin embargo, y a pesar de las grandes diferencias que existen entre las dos subpoblaciones, los M1 comparten la capacidad de cicatrizar heridas mediante la secreción de metaloproteinasas, CCL2, y de reclutar fibrocitos que se transformarán en fibroblastos que ayudarán a reparar la matriz extracelular. En condiciones patológicas, estos macrófagos M1 con capacidad cicatrizante pueden simultáneamente secretar IFN-γ, IL-6 e IL-1β y promover el cambio fenotípico hacia macrófagos M2[18]. Esto implicaría que la IL-6 estaría funcionado como un freno rápido en la activación proinflamatoria de los macrófagos, y actuaría como un mecanismo protector del tejido pulmonar ante respuestas inflamatorias desmesuradas[18], reprogramando macrófagos M1 a M2. Sin embargo, el SARS-CoV-2 no solo produce cantidades desmesuradas de IL-6, sino que su presencia está sostenida en el tiempo por la persistencia viral y por la severidad de la patogénesis. La inadecuada respuesta de los macrófagos M1, la tormenta de citocinas, el daño tisular, la continua señalización de los PAMP y los DAMP serán responsables de un desequilibrio en la diferenciación hacia macrófagos M2 que provocarán un excesivo daño al tejido pulmonar con complicaciones severas, favoreciendo la proliferación y activación de los fibroblastos que producirán fibrosis pulmonar y la consecuente alteración de la función pulmonar.

Papel de las subpoblaciones de monocitos. La caracterización de las células presentes en el microambiente inmune en los lavados bronqueoalveolares de pacientes que habían cursado la patología de forma moderada demostró la presencia de una alta cantidad de macrófagos derivados de monocitos sugiriendo, en principio, que su presencia podría indicar un sistema robusto con una buena respuesta al virus y desenlace[16], sin embargo, también se han encontrado grandes cantidades de estos monocitos en tejido pulmonar, corazón[26], bazo, OLS y riñón en el análisis histológico de enfermos críticos fallecidos[26].

El aumento de monocitos en sangre está directamente relacionado con la gravedad de los pacientes, diferenciando entre pacientes moderados y críticos[14]. En la sangre periférica se han descrito 3 tipos de subpoblaciones de monocitos circulantes: los monocitos «clásicos», los «intermedios» y los «no clásicos» definidos en función de la expresión de los marcadores de superficie CD14 y CD16. Los clásicos ($CD14^+CD16^-$) representan, en condiciones normales, el 80 por ciento de los monocitos circulantes, siendo los fagocitos naturales con baja capacidad reguladora, los no clásicos ($CD14^-CD16^+$) representan el 5 por ciento y presentarían una alta capacidad reguladora y una menor capacidad fagocítica, y los intermedios ($CD14^+CD16^+$) representan entre un 5-10 por ciento, son monocitos en transición, siendo parte de ellos recientemente monocitos activados e inflamatorios que sobreexpresan CCR2 y HLA-DR[27].

Se ha comunicado que durante la infección vírica se observan cambios morfológicos, fenotípicos y en la distribución en estas subpoblaciones de monocitos de sangre periférica que se correlacionan con el desenlace de los pacientes[6,16]. Se ha observado un aumento de monocitos intermedios activados en los pacientes graves de la COVID-19[6,26]. Además, en pacientes críticos que necesitaban ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) presentaban unos niveles significativamente más altos que estos de los monocitos intermedios activados, que además producían grandes cantidades de IL-6 en su sangre periférica, frente a los graves que no necesitaban ingreso en la UCI[26]. La presencia de monocitos intermedios activados parece persistente incluso en los pacientes que se encuentran en fase de recuperación[6].

El estudio de citocinas en los lavados bronqueoalveolares ha demostrado la presencia elevada de las quimiocinas CCL2 y CCL7, ligandos del CCR2 presentes en monocitos intermedios activados y esenciales para su infiltración en el tejido pulmonar[26]. Así, se postula que el grado de infiltración de estos monocitos intermedios activados podría provocar una anómala redistribución tisular en el balance entre macrófagos alveolares y macrófagos derivados de monocitos, que puede ser clave en la respuesta hiperinflamatoria y en el desencadenamiento del CRS, determinando el paso de una neumonía moderada a una grave durante la replicación viral. Consecuentemente, el aumento desproporcionado de macrófagos derivados de monocitos activados respecto a los macrófagos alveolares estaría directamente relacionado con un peor pronóstico del paciente.

Adicionalmente, se ha observado que estas 3 subpoblaciones de monocitos presentan una expresión diferencial en la expresión tanto de la ACE-1 como de la ACE-2, envueltas

directamente en la regulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), lo que implicaría que las alteraciones en la redistribución de las subpoblaciones monocitarias hacia los monocitos intermedios activados estarían también críticamente implicadas en la homeostasis vascular y en la alteración de la coagulación, como ya se ha demostrado anteriormente en patología como el síndrome agudo coronario[16].

Los monocitos y los macrófagos como un caballo de Yroya. Distintos estudios en pacientes fallecidos demuestran la presencia de macrófagos que expresan AC2 y pacientes infectados con la nucleoproteína (NS) del SARS-CoV-2 en las zonas marginales del bazo y en ganglios, indicando una migración de macrófagos desde el pulmón a los OLS, provocando la diseminación del virus y ayudando a la amplificación sistemática de la respuesta inflamatoria[18,26]. Es cierto que no se ha observado la expresión de ACE2 en todos los macrófagos estudiados, sino en una parte de ellos; sin embargo, aquellos que sí lo expresaban se asocian con una fuerte liberación de IL-6 con consecuencias patogénicas en los OLS, ya que la liberación de IL-6 en los mismos podría señalizar apoptosis en linfocitos adyacentes vía FAS, provocando parte de la severa linfopenia T observada en los pacientes de COVID-19[6,18,26].

Neutrófilos en la COVID-19

El papel de los neutrófilos en la COVID-19 no parece tan crítico como el de los macrófagos y los monocitos; sin embargo, es una pieza más de la intervención del sistema inmune en esta patología. Los neutrófilos representan el mayor porcentaje de leucocitos en la sangre periférica, y son las primeras células en acudir ante una respuesta inflamatoria en cualquier tejido. Inician respuestas muy rápidas y agresivas ante la presencia de DAPM o bacterias, virus y hongos, se extravasan a través de endotelios inflamados, e inician la liberación de grandes cantidades de ROS, de trampas extracelulares de neutrófilos (NET) y una enorme capacidad fagocítica. Su índice de reposición es muy alto, y su vida media muy corta, ya que su migración es unidireccional y no migran a los tejidos para permanecer como células centinela, aunque algunos estudios recientes han demostrado que los neutrófilos podrían retornar a la circulación por un proceso de migración transendotelial inversa (rTEMs)[28]. En condiciones de inflamación grave, como en los pacientes con SARS-CoV-2, son los principales responsables del daño endotelial y a los tejidos, de trombosis y disfunción de los eritrocitos, que puede llegar a derivar en un *shock* y a provocar un fracaso multiorgánico[28]. Las rTEMs también podrían participar amplificando el daño endotelial en los sinusoides pulmonares, provocando un enlentecimiento en la migración y prolongando el contacto con las mismas[28].

Los pacientes con COVID-19 presentan una alteración característica de la ratio neutrófilo/linfocito, muy incrementada en los pacientes críticos y capaz de predecir su mortalidad[28,29], con un marcado incremento en los pacientes graves entre el día 7 y 9[30]; además, esta alteración de la ratio en pacientes graves es independiente de sus factores de riesgo[29,30]. Esta alteración de la ratio se explica, en parte, por una linfopenia debida al efecto proapoptótico que proporcionaría el exceso de IL-6 en los OLS. Sin embargo, también se ha descrito la existencia de neutrofilia en los pacientes críticos y fallecidos[29,30].

Si bien varios trabajos describen la ausencia de neutrófilos o quimiocinas que recluten neutrófilos en estudios de líquidos bronquealveolares[14,31], dos tipos de líneas de investigación revelan todo lo contrario. Por un lado, en varios estudios de autopsias de pacientes con COVID-19 se observa infiltración de neutrófilos en los capilares pulmonares con extravasación al espacio alveolar, produciendo capilaritis aguda con depósitos de fibrina y en la presencia de mucositis neutrofílica en la tráquea, indicando inflamación en toda la vía respiratoria[28-32]. Por otro lado, varios estudios transcriptómicos en lavados bronquioalveolares demuestran la presencia de genes característicos de neutrófilos activados, NET y la presencia de diversas quimiocinas especializadas en su atracción y migración[28,33].

El desequilibrio entre la producción de especies oxidantes y antioxidantes produce el estrés oxidativo que incluye peroxidación lipídica y oxidación del ADN. Se ha comprobado que la presencia de infecciones víricas produce este desequilibro, debido a la disminución de las medidas antioxidantes. En condiciones normales, la presencia de ROS induce la traslocación nuclear de NRF2 que activará las medidas antioxidantes[28]; sin embargo, virus respiratorios son capaces de inhibir esta vía, produciendo un exceso de daño oxidativo en los tejidos[28,33]. Además, en pacientes con SARS-CoV-2 de avanzada edad, se ha observado la disminución de la enzima antioxidante super-óxido-dismutasa-3 (SOD3), favoreciendo el estrés oxidativo[28]. En cambio, los niños presentan neutrófilos menos reactivos, menos adherentes, y un equilibrio redox más estable, siendo mucho menos propensos a una enfermedad severa. Luego, si bien los niveles de neutrófilos en los tejidos pulmonares son muy inferiores a los encontrados de macrófagos y linfocitos T, el SARS-CoV-2 provoca que los neutrófilos produzcan grandes cantidades de ROS, lo que conlleva al inadecuado funcionamiento de las células pulmonares y de los eritrocitos, estos últimos especialmente susceptibles por la oxidación de ácidos poliinsaturados de su membrana, provocando hipoxia y fallo respiratorio, contribuyendo así al daño pulmonar y a la gravedad de los pacientes con la COVID-19[26]. Estudios en ratones con modelos de infecciones víricas graves mejoran al reducir el grado de infiltración en los pulmones de neutrófilos, al bloquear sus quimiorreceptores como el CXCR2[33].

Adicionalmente, se ha descrito el incremento de los niveles circulantes de NET en los pacientes de COVID-19[28,29]. La formación de NET, también denominados netosis, es un proceso regulado que, en la actualidad, todavía no se comprende muy bien. Consiste en el «lanzamiento de redes» que contienen ADN, histonas, proteínas microbicidas y enzimas oxidativas procedentes de la propia estructura intracelular del neutrófilo. Estas redes atraparían a los patógenos, impidiendo su replicación y favoreciendo su eliminación. Sin embargo, los NET presentan la capacidad directa de dañar tejidos colaterales ante infecciones respiratorias, eliminando directamente células epiteliales y endoteliales[30]. En los pacientes con SARS-CoV-2 se ha observado el aumento de MPO-DNA e histona-H3 citrulinada, marcadores caracte-

rísticos de la formación de NETS[30]. Así, el aumento de NET está directamente asociado a la neutrofilia y al daño pulmonar[30], y contribuye a la inflamación exacerbada de los pacientes con COVID-19. Los NET inducen a los macrófagos a producir IL-1β, y la IL-1β a su vez estimula la formación de NET[29], lo que puede producir una retroalimentación positiva inflamatoria incontrolable en los pacientes críticos que, a su vez, implicaría una mayor liberación de IL-6 inducida por la propia IL-1β[29]. Además, la propia estructura física y el ADN de los NET tienen la capacidad de activar plaquetas, servir de nicho para la adhesión de los eritrocitos y la formación de trombos[32]. Los pacientes críticos de COVID-19 en la UCI presentan más NETS que los pacientes graves no ingresados en la UCI[34]. Todos estos datos, en conjunto, sugerirían la relevante participación de los neutrófilos y de los NET en la exacerbada respuesta del sistema inmune ante el SARS-CoV-2.

El sistema del complemento en la COVID-19

El sistema del complemento representa un sistema explosivo, letal e inmediato para defendernos frente a microorganismos infecciosos. Es un conjunto de proteínas producidas por el hígado que tiene que ser profundamente regulado. Su finalidad es detectar a los patógenos, en primer lugar, mediante 3 vías independientes que se amplifican entre sí (vía clásica, alternativa y lectinas); en un segundo orden temporal generar las enzimas C3 y C5 convertasa y, para terminar, formando poros mediante la polimerización de las proteínas C6 a C9 en un conjunto proteico denominado «complejo de ataque a membrana» (MAC) que lisa los microorganismos. Adicionalmente, presenta otras funciones asociadas muy importantes: las anafilotoxinas C3a y C5a, ambas fruto de la activación del complemento, son subunidades proinflamatorias, quimiotácticas para que las células del sistema inmune migren al foco de la infección, activan a los endotelios vasculares, y estimulan a los mastocitos a liberar histaminas que, a su vez, aumentan la permeabilidad vascular. La subunidad C5b y sus productos de degradación como el iC5b señalizan fagocitosis y también coestimulan en la activación de los linfocitos B[35].

Sin embargo, una inadecuada activación del complemento es capaz de dañar a los tejidos y mantener la inflamación[35]. Así, el aumento de citocinas como IL-6, IL-1β y TNF-α producido por el SARS-CoV-2 provoca el aumento en la síntesis de C3 y C5, y resto de proteínas asociadas al sistema del complemento[33,35]. La vía de activación del complemento más afectada es la vía de las lectinas, ya que el SARS-CoV-2, al igual que otros virus respiratorios, es capaz de interaccionar inadecuadamente con las proteínas MASP1 y MASP2 en el complejo MBL; activando esta vía de forma inespecífica, produciendo grandes cantidades de C3a y C5a que inflamarán más los pulmones y reclutarán más células, monocitos y neutrófilos al tejido pulmonar, abriéndose un nuevo camino de autoamplificación inflamatoria, la vía alternativa, debido al exceso de inflamación, o la clásica, debido a la existencia de anticuerpos IgM o IgG específicos del virus, son capaces de amplificar más todavía todo el sistema del complemento. Así, los pacientes con la COVID-19 presentan el sistema del complemento aumentado desde el inicio de la infección, y se mantiene así, constantemente elevado, durante toda la estancia de los pacientes en el hospital[36]. Sin embargo, los pacientes con insuficiencia respiratoria más grave ingresados en la UCI presentan un incremento significativo de la formación de MAC respecto a aquellos que no presentan insuficiencia respiratoria. Esto puede ser debido al daño endotelial intraalveolar producido por el MAC, adyacente al daño microvascular y trombosis, concluyéndose así que la inadecuada activación del sistema del complemento se encuentra relacionada con el fallo respiratorio[36].

Linfocitos *natural killer* en la COVID-19

Las células NK son linfocitos efectores del sistema inmune innato capaces de eliminar en primera línea defensiva patógenos, células infectadas por virus y células tumorales en ausencia de sensibilización previa[37,38]. Son «linfocitos granulares grandes» de los que clásicamente se han diferenciado en sangre periférica dos grandes subpoblaciones: los productores de citocinas y con baja capacidad citotóxica, que representan un 10 por ciento en condiciones estacionarias y son caracterizados por la alta expresión de CD56 y baja de CD16 ($CD56^{+++}CD16^{+/-}$) y los citotóxicos, con alta capacidad lítica, que representan el 90 por ciento y se caracterizan por ser $CD56^{+}CD16^{+++}$[38]. Una vez activadas, la expresión de CD56 y CD16 se modula, siendo difícil establecer esta división[39].

La función de las células NK depende de un estrecho equilibrio que existe entre dos grupos muy heterogéneos de receptores denominados activadores o inhibidores. En condiciones no patológicas, todas las células nucleadas de nuestro organismo expresan moléculas de histocompatibilidad de clase I (MHC-I), que son ligandos de receptores inhibidores pertenecientes a la familia de los KIR (*Killer cell immunoglobuline-like receptors*) como los KIR2DL1s, KIR3DL1s, KLRG1, TIGIT[37], y los heterodímeros CD94-NKG2A/B, cuya función es inhibir a las células NK frente a células propias. Sin embargo, ante el estrés celular, infecciones por virus, tumores o un inadecuado comportamiento celular, las MHC-I se internalizarán y los receptores activadores como la familia KIR2DSs, NKG2D, 94-NKG2C/E/H, CD16, CD244, CD266, NKp30,44,46, TLRs2, 4 y 9, señalizando que las células NK se activen rápidamente, proliferen y eliminen inmediatamente células infectadas o transformadas mediante la secreción de perforinas y granzima B y la liberación de citocinas proinflamatorias[37,38]. Las células NK también eliminan células marcadas por IgG, gracias al receptor CD16, mediante el mecanismo denominado citotoxicidad dependiente de anticuerpo (ADCC) e indirectamente mediante la liberación de citocinas[37]. En un ambiente inflamatorio, las células NK son muy sensibles a citocinas como IL-2, IL-6, IL-12, IL-15, IL-18, IFN-α, β y γ y, adicionalmente, son capaces de secretar citocinas como IFN-γ, TNF-α, IL-3, IL-8, IL-10 y TGF-β, siendo las células NK capaces de actuar como un regulador de la respuesta defensiva T y B[36], además de cooperar con otras células del sistema inmune innato. Asimismo, el número y grado de activación de las células NK determina la intensidad de la respuesta las células NK, ya que es directamente proporcional a la eliminación de la infección o tumor o al daño patológico[37,40].

Los linfocitos NK se sitúan como células centinela en la mayoría de los tejidos y, en comparación con la sangre periférica, los pulmones presentan grandes cantidades de estas células[40]. Los pacientes con la COVID-19 presentan una disminución significativa de células NK en sangre periférica, siendo más marcada en los pacientes críticos y graves respecto de los moderados[40,41]. Además, existe una redistribución anómala, con una disminución drástica de las células NK circulantes ($CD56^{+}CD16^{+++}$), citotóxicas, asociado a un aumento de las células NK reguladoras ($CD56^{+++}CD16^{-}$)[42]. Tanto en sangre periférica como en lavados bronquioalveolares se observa la presencia de células NK activadas con la expresión de HLA-DR, CD69 y Ki-67[38,43]. Sin embargo, los pacientes de la COVID-19 también presentan un aumento en la expresión del receptor inhibidor NKG2A, asociado a una disminución de la expresión del CD107A, y la producción de granzima B, IFN-γ, IL-2 y TNF-α, lo que implicaría la incapacidad funcional de eliminar células infectadas por parte de las células NK[41,42]. Se ha observado *in vitro* que la proteína S del virus es capaz de aumentar la expresión del receptor NKG2A y disminuir su capacidad de secretar gránulos citotóxicos e IFN-γ[44]. Las células epiteliales del pulmón expresan HLA-E, ligando del NKG2A, produciéndose así, la inhibición de la replicación y mecanismos efectores de las células NK[44]. El IFN-γ es esencial en la defensa antiviral; sin embargo, también es esencial en la inducción de la apoptosis de neutrófilos activados, limitando su número y su alta capacidad de dañar tejidos, por lo que una disminución en la capacidad de producir IFN-γ también está asociada con un mal pronóstico de los pacientes graves. Adicionalmente, el ambiente inflamatorio exacerbado con IL-6 e IL-10 provoca también el comportamiento inadecuado de las células NK en el tejido pulmonar, al aumentar los niveles de NKG2A, disminuir los niveles de expresión de IFN-γ y colaborar con la neutrofilia[43]. La alteración de estos mecanismos efectores es compartida por los linfocitos Tc, perjudican la eliminación del virus y provocan un estado que se ha definido como «exhausto» de las células NK y T. Sorprendentemente, los pacientes que se recuperan de la enfermedad, normalizan sus niveles inflamatorios, reducen sus niveles de NKG2A y son capaces de recuperar la función de las células NK[43], aunque no está claro que esto sea así en los linfocitos Tc. Por otro lado, se ha encontrado en pacientes moderados y graves que superan la enfermedad de la COVID-19 la presencia de un incremento de linfocitos NK que expresan NKG2C y CD57, indicadores de la expansión y maduración de una subpoblación de NK denominados «adaptativos o memoria» que además se encuentran proliferando, activadas y con una mayor capacidad citotóxica dependiente de anticuerpo, ya previamente estudiadas en infecciones respiratorias por citomegalovirus (CMV) y que dirigen hacia una robusta defensa frente al SARS-CoV-2[40]. Por otro lado, el envejecimiento también afecta a los linfocitos NK, perdiendo parte de su funcionalidad, y podría explicar, en parte, la mayor susceptibilidad de las personas de avanzada edad al virus SARS-CoV-2, presentando una disminución en la reposición *de novo* de células NK que va a ser compensada por un acúmulo de células NK más longevas, pero menos eficientes, con una capacidad proliferativa y citotóxica disminuida[37].

Sistema inmune adaptativo en la COVID-19: los linfocitos T y B

Linfocitos T

Los linfocitos T son responsables de la defensa celular específica frente a virus y tumores. Los linfocitos Th (colaboradores) dirigen y regulan la respuesta del sistema inmune mediante la liberación selectiva de citocinas, y van a ser dependientes de la correcta información que les transmita el sistema inmune innato ante la infección del SARS-CoV-2. Los linfocitos Tc (citotóxicos) serán los responsables de la eliminación de las células infectadas por el virus, mediante la liberación de gránulos citotóxicos, como granzima B y perforina A. Por tanto, ambas subpoblaciones son clave en la defensa frente al SARS-CoV-2.

Acabamos de ver cómo el sistema inmune innato es la primera pieza clave para entender el curso de los pacientes ante la infección del SARS-CoV-2. La rápida producción de señales de alarma y citocinas de las células centinela, la recolección de partículas virales por parte de las células dendríticas, su posterior migración a OLS, junto con una correcta presentación antigénica son las responsables de la activación, proliferación de linfocitos Th y Tc específicos, que retornarán al pulmón y eliminarán la infección[45]. Esta respuesta innata eficiente en la primoinfección por el SARS-CoV-2, y la «posible» presencia de células con memoria antigénica provoca que los pacientes expresen un fenotipo asintomático o moderado. Sin embargo, el SARS-COV-2 provoca comportamientos inadecuados en los macrófagos, células NK, células dendríticas, en sus rutas de expresión de los IFN y las MHC, lo que provoca un retraso en la activación y respuesta de los linfocitos T y un aumento de la replicación viral, lo que conlleva un perfil de paciente grave o crítico mortal[45]. Así, existen evidencias tanto *in vitro* como *in vivo* de la capacidad del SARS-CoV-2 de evitar, interferir o retrasar la respuesta mediada por IFN de tipo I y III, asociado a una hiperproducción de IL-1β, IL-6 e IL-8 por parte del sistema innato, impidiendo la activación de los linfocitos T[45]. Esta ausencia podría provocar una repoblación de células innatas más agresivas que amplifican la inflamación de los pacientes graves. Sin embargo, los pacientes asintomáticos, los de gravedad moderada o los casos agudos y convalecientes con buen pronóstico presentan linfocitos T específicos del virus productores de IFN-γ, lo que apunta de manera importante a que respuestas adecuadas de tipo Th1 son las responsables de la correcta eliminación del virus[14,45]. Los pacientes en los que antes se detectan linfocitos Th específicos y en mayor número, aproximadamente entre 2 y 4 días antes del inicio de los síntomas, son los que presentan menor gravedad[45]. Esta asociación con un mejor curso de la enfermedad está mucho más acusada en los linfocitos Th que la expresada por los linfocitos Tc o anticuerpos específicos[45]. Además, la ausencia de linfocitos Th específicos está muy asociada en algunos casos mortales a partir de los 22 días desde el inicio de los síntomas[45].

En los pacientes con COVID-19, la activación de los linfocitos Th se realiza en los OLS por células dendríticas maduras, presentando sus partículas virales. Las células dendrí-

ticas proporcionarán IL-12, que provocará la expansión de clones Th específicos productores de IFN-γ (Th1). Este tipo de respuesta es asociada a la correcta eliminación del SARS-CoV-2. Sin embargo, si el microambiente de citocinas proporcionado durante la activación de las células T presenta otras citocinas alternativas como IL-4, IL-6, TGF-β, IL-10, se producen otro tipo respuestas denominadas Th2 (productoras de IL-4), Th17 (productoras de IL-17), Th22 (productoras de IL-22, Treg (productoras de IL-10, TGFB), Thf (productoras de IL-21). Se ha propuesto que los pacientes con COVID-19 pudieran presentar desviaciones de respuestas de Th1 a Th2, Th17 y Th22 que comportarían una inadecuada respuesta ante el virus. No se han observado desviaciones a respuestas de tipo Th2[45], aunque sí se ha observado la presencia de linfocitos Th CCR6+, un marcador característico de respuestas de tipo Th17 y Th22. No se ha encontrado un aumento significativo de niveles de IL-17A[45], pero sí un importante aumento de IL-22, respuesta implicada en la reparación del tejido pulmonar y digestivo[45].

Adicionalmente, hay dos aspectos genéticos que condicionan la respuesta de los linfocitos T al SARS-CoV-2. Por un lado, las moléculas de histocompatibilidad encargadas de presentar pequeñas secuencias de aminoácidos pertenecientes al virus, y que son codificadas por los genes más polimórficos que se encuentran en los seres humanos y, por otro lado, el repertorio antígeno-específico de linfocitos T y B que presenta cada individuo. Se ha observado que el proteoma del SARS-CoV-2, (antígenos de la proteína S, la nucleocápside, la proteína M o las ORF3a) es capaz de ser ampliamente presentado entre las distintas variables alélicas HLA-A, B y C de clase I[45,46] pero, además, si presentan, por ejemplo, los alelos HLA-B15:03[46], HLA-A*02:03 y A*31:01 [47], HLA-A*02:02 y HLAC*12:03[47], son buenos protectores presentando péptidos conservados del SARS-CoV-2 y, por tanto, una adecuada respuesta Tc. Sin embargo, algunas variables alélicas como la HLA-B*46:01[46], HLA-A*25:01, HLA-C*01:02, HLA-A*22:02[47] tienen muy baja capacidad de presentar péptidos del virus, y están asociadas a un mal pronóstico del paciente[46]. Por otro lado, la molécula de clase II HLA-DRB4*04:01 está asociada a presentar una patología severa, mientras que las HLA-DRB1*0101 y DQA1*01:01 están asociadas a una patología moderada[47,48]. A esto hay que añadir que los pacientes con gravedad moderada presentan en sangre periferica la expresión de HLA-DR normal en las células presentadoras de antígeno profesionales, pero muy disminuida en las de los pacientes graves y críticos, en cambio, los linfocitos T presentan un aumento de la expresión de HLA-DR, indicando la hiperactivación de los mismos[47]. La distinta expresión alélica existente entre diferentes regiones o países del mundo debe ser mejor estudiada y podría explicar la diferente incidencia y severidad del virus en los mismos[46].

Los pacientes con COVID-19 presentan una linfopenia T circulante característica[14], siendo más acusada en los pacientes severos y críticos que en los pacientes moderados, y no parece que sea diferencial entre linfocitos Th y Tc[49]. Además, esta linfopenia es proporcional a la elevación de los niveles de IL-6 y a la inadecuada respuesta del compartimento T que aparece en los pacientes graves[49]. Al igual que en las células NK, los linfocitos Tc de los pacientes con COVID-19 presentan una menor capacidad de desgranular, de liberar granzima B, IL-2 e IFN-γ, siendo más acusada en los pacientes críticos que en los moderados y estos, a su vez, que las personas sanas; además expresan más PD-1, un sistema de señalización inhibitoria que revela la capacidad del virus de inmunosuprimir a los linfocitos Tc[49]. La caracterización de las células Tc presentes en el microambiente inmune de pulmones severamente dañados en los lavados broncoalveolares de pacientes moderados revelaban grandes cantidades de los mismos, sugiriendo la presencia de un sistema robusto de células Tc de buen pronóstico capaz de resolver la infección viral[16].

El SARS-CoV-2 es un virus nuevo; sin embargo, se ha encontrado un importante reconocimiento cruzado en los linfocitos T frente a otros coronavirus α y β, causantes de catarros comunes, representando hasta entre un 28 y un 50 por ciento de los grupos de personas estudiadas. La mayoría de estas células memoria son Th y reaccionan ante epítopos conservados de estos coronavirus α y β. Se han encontrado también linfocitos Tc memoria, pero en una frecuencia mucho más baja, no por ello deja también de ser un hallazgo importante. La presencia de estas células memoria en la población sugiere la existencia epidemiológica de cierto grado de inmunidad preexistente ante la infección por el SARS-CoV-2 que está siendo ampliamente discutida en la actualidad. Pacientes infectados con coronavirus confirmados por el laboratorio, en al menos los últimos 3 años, presentan menos riesgo de sufrir un cuadro clínico crítico por SARS-CoV-2 y necesitar ser ingresados en una UCI, además se desconoce la distinta influencia de las vacunas en presencia o ausencia de estas células memoria, sugiriéndose la posibilidad de presentar reacciones más fuertes a las mismas[45].

Linfocitos B

Los linfocitos B son responsables de la defensa humoral específica frente a microorganismos con modo de vida extracelular como bacterias o virus en su fase infecciosa o lítica. Al igual que los linfocitos T, los linfocitos B, en una primoinfección, requieren de tiempos de diferenciación largos, entre 5 y 14 días, para producir anticuerpos específicos, mientras los mecanismos innatos y anticuerpos naturales contienen la infección. La activación de los linfocitos B localizados en áreas extrafoliculares y foliculares de tejidos linfoides difusos y OLS comienza cuando partículas del virus SARS-CoV-2 son reconocidas por las IgM e IgD de su membrana. A partir de aquí, se va a producir la activación de dos clases de linfocitos B con caminos y funciones distintas. Por un lado, desde que reconocen al virus, linfocitos B situados en las zonas extrafoliculares van a activarse, proliferar y diferenciarse muy rápidamente y producir oleadas de linfocitos B plasmáticos secretores de grandes cantidades de IgM y, excepcionalmente, en ciertos microambientes inflamatorios a linfocitos B secretores de IgG. Este tipo de linfocito B es poco específico, es muy rápido activándose, presenta una vida media muy corta, en 2-3 días muere, no suele cambiar el isotipo, y no realiza la mejora genética de sus inmunoglobulinas (proceso denominado hipermutación somática), no produce memoria antigénica y origina una respuesta defensiva en ausencia de cooperación con células T (res-

puesta timo-independiente extrafoliculares). Su intención es contener la replicación de los microorganismos y eliminarlos, si puede, mediante la activación del complemento, favoreciendo también procesos de opsonización, fagocitosis y neutralización. Por otro lado, linfocitos B activados por el virus y que cooperan con linfocitos T previamente activados (respuesta timo-dependiente) van a migrar al folículo donde van a sufrir una compleja y lenta sucesión de procesos de diferenciación a células B plasmáticas de vida larga que incluye: el cambio de isotipo de IgM a IgA, IgG o IgE (en función de las citocinas que le proporcionen los linfocitos Th), la hipermutación somática de sus regiones de reconocimiento y la formación de linfocitos B memoria. Estos anticuerpos presentan mejorada su afinidad, y se encargan de funciones de opsonización y neutralización y de señalizar citotoxicidad dependiente de anticuerpos y desgranulación. Es importante recordar que los anticuerpos neutralizantes más eficientes son las IgA diméricas (IgA_2) localizadas en la mucosa, muy eficientes las cuatro subclases de IgG (1, 2, 3 y 4) muy lábiles y situadas en los tejidos, y menos eficientes las IgM, menos lábiles debido a su estructura pentamérica y alto peso molecular. Además, las IgG_1, IgG_3 e IgA son opsonizantes.

Teniendo en cuenta todo esto, los pacientes infectados por el SARS-CoV-2 comienzan a presentar IgM específicas en las primeras 24 horas de la infección viral, incrementándose en días sucesivos; en cambio, las IgA e IgG específicas se observan en los primeros 5-15 días desde la aparición de los síntomas, detectándose el día 10 en el 90 por ciento de los pacientes, siendo los anticuerpos más relevantes las IgG frente a la proteína S y a la nucleocápside[45]. El dominio RBD de la proteína S es la parte del virus SARS-CoV-2 más inmunogénica y, por lo tanto, la que mayor capacidad de producir anticuerpos neutralizantes presenta, constituyendo más del 90 por ciento de los anticuerpos neutralizantes que expresan los pacientes de COVID-19[45]. Todos los pacientes infectados desarrollan simultáneamente IgM, IgA e IgG específica de la proteína S[45]. Sin embargo, aunque la mayoría de los pacientes produzcan anticuerpos neutralizantes, una parte de ellos lo hacen en bajas concentraciones[45].

La relación entre los niveles de anticuerpos neutralizantes y la gravedad de los pacientes es compleja. Una carga viral alta está asociada con un aumento de anticuerpos específicos, y estos, a su vez, a un aumento de la gravedad de los pacientes[45]. Esto se explica, por un lado, por un exceso de las respuestas B extrafoliculares timo-independientes[45]. Por otro lado, una posible falta de cooperación entre los linfocitos T (en concreto los Tfh) y los linfocitos B debido a la alteración de la respuesta T y el retraso en activarla por la interferencia del virus sobre el sistema inmune innato, provocando al final una inadecuada respuesta B folicular[45]. Además, también explica por qué la utilización del suero de individuos convalecientes con anticuerpos neutralizantes ha sido poco eficiente[45,50].

Es innegable que presentar anticuerpos neutralizantes frente a la proteína S representa el método inmunológico más eficiente para impedir que el SARS-CoV-2 entre en contacto con nuestras células y las infecte, y es la base racional de la vacunación. Sin embargo, tanto la IgA como la IgG también presentan un papel opsonizante que se puede volver en nuestra contra y favorecer la infección. EL ADE es un mecanismo adicional de infección que provocaría que anticuerpos opsonizantes (no neutralizantes) sirvieran de vía de entrada para introducir el SARS-CoV-2 dentro de los macrófagos mediante los receptores Fc que presentan en su membrana, mecanismo extensible a otras células defensivas que también los presenten como neutrófilos o células dendríticas[14]. En condiciones normales, las IgA_2 de la mucosa y las IgA_1, IgG e IgM tisulares neutralizarían a los virus bloqueando sus mecanismos proteicos infectivos, la proteína S, de tal forma que las células no serían infectadas y el virus no progresaría en su ciclo vital y sería eliminado. Sin embargo, las IgG son potentes inmunoglobulinas opsonizantes, capaces de recubrir el virus para que un fagocito profesional lo internalice, forme un fagolisosoma y lo destruya. Y he aquí las respuestas inadecuadas encontradas en la infección por el SARS-CoV-2; por un lado, estudios recientes demuestran un comportamiento aberrante de anticuerpos neutralizantes del isotipo IgA_2 con la proteína S del virus, que inducirían cambios conformacionales que permitirían la entrada del mismo a los macrófagos, utilizando sus receptores Fc[16]. Por otro lado, la infección por neumonías previas podría provocar la expansión de células B memoria encargadas de producir anticuerpos opsonizantes en vez de neutralizantes, favoreciendo, en condiciones anómalas, la entrada del virus en las células y no su eliminación[16]. Esto podría cambiar que el curso natural de un paciente con pronóstico de patología moderada se transforme en grave o crítico. Este mecanismo ya se ha descrito previamente en gripes, VIH, dengue y otras infecciones virales[16], y explicaría cómo exposiciones previas a epítopos similares de infecciones de marcado carácter local, mediante reacciones cruzadas, podrían explicar la distinta letalidad del SARS-CoV-2 en distintas partes del mundo, adicionalmente, a la distinta letalidad demostrada por las distintas cepas del virus que existen en la actualidad. Además, las personas más longevas tienen mayor probabilidad de experimentar el ADE, ante la mayor probabilidad de haberse expuesto a un mayor número de neumonías[16].

En cuanto a la memoria de linfocitos B, y en total diferencia de los linfocitos T, el estudio del reconocimiento cruzado en los anticuerpos neutralizantes frente a la proteína S es casi inexistente, y en secuencias conservadas de los coronavirus α y β previos ha demostrado estar mucho más alejado de lo esperado. Lógicamente, estos datos conllevan a la práctica ausencia natural de linfocitos B memoria con reactividad cruzada[45] y la confirmación de que las respuestas B características ante los coronavirus son respuestas mayoritariamente timoindependientes, con expansión de linfocitos B extrafoliculares que apenas generan hipermutación somática de las inmunoglobulinas ni memoria por células B. Preguntas sobre si el SARS-CoV-2 induce memoria, qué clase de memoria genera, si es capaz de proteger ante la reinfección y cómo de longeva es esta memoria están siendo estudiadas y encontrarán respuesta en los próximos años.

La tabla 1 recoge un resumen conceptual de las principales alteraciones inmunológicas más frecuentes en la infección por el SARS-CoV-2.

TABLA 1
Resumen conceptual de las principales alteraciones inmunológicas más frecuentes de los pacientes con la COVID-19

Población celular/ evento inmunológico	Pacientes asintomáticos o moderados	Pacientes graves (14%)	Pacientes críticos (5%) 1%-2% mortalidad
Carga viral	Moderada	Elevada	Muy elevada
Macrófago alveolar (activación)	Moderada	Elevada	Muy elevada
Macrófago derivado de monocito M1 (activación)	Moderada	Elevada	Muy elevada
Macrófago derivado de monocito M2 (activación)	Moderada	Elevada	Muy elevada
IL-6 (niveles)	Moderada	Alto	Muy alto
Neutrófilos (niveles)	Moderada	Elevada	Muy elevada
Sistema complemento (activación)	Moderada	Elevada	Muy elevada
NK (niveles-activación)	Moderada	Baja	Muy baja
MHCI y MHCII (función APC)	Normal	Alterada	Muy alterada
Linfocitos T (niveles)	Moderada	Baja	Muy baja
Linfocitos Th (secreción de citocinas)	Moderada	Alterada/elevada	Alterada/muy elevada
Linfocitos Tc (capacidad citotóxica)	Moderada	Baja	Muy baja
Linfocitos B extrafoliculares (generación de anticuerpos opsonizantes/neutralizantes)	Moderada	Elevada	Muy elevada
Linfocitos B foliculares (generación de anticuerpos neutralizantes/opsomizantes)	Elevado	Alterado/elevado	Alterado/elevado
Síndrome de liberación de citocinas (niveles)	Bajo	Alto	Muy alto

Conclusión

El sistema inmune es capaz de controlar adecuadamente la infección por el SARS-CoV-2 en los pacientes con un curso asintomático o moderado de la enfermedad. Sin embargo, en los pacientes que la cursan de forma grave o crítica, el SARS-CoV-2 es capaz de alterar profundamente el comportamiento de los componentes moleculares y celulares del sistema inmune, por lo que adscribir la distinta evolución clínica que padecen los pacientes a una sola célula o molécula no es apropiado. En esta revisión, se ha pretendido dar una versión muy global y reunir las alteraciones básicas halladas hasta ahora en los principales componentes del sistema inmune, resaltando lo importantes que son las decisiones iniciales del sistema inmune innato para una correcta o inadecuada respuesta del sistema inmune adaptativo asociado al curso y desenlace de esta enfermedad. Es evidente que falta mucho por investigar, la comprensión del sistema inmune es esencial y nos puede dar la clave para detectar rápidamente a aquellos pacientes que van a iniciar una inadecuada y descontrolada respuesta inmune con desenlace fatal, así como para el diseño de nuevas terapias más eficientes e individualizadas.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

Metaanálisis
Ensayo clínico controlado
Epidemiología
Artículo de revisión
Guía de práctica clínica

1. Guarner J. Three emerging coronaviruses in two decades. Am J Clin Pathol. 2020;153(4):420-1.
2. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. Mil Med Res. 2020;7(1):11.
3. Phelan AL, Katz R, Gostin LO. The novel coronavirus originating in Wuhan, China: Challenges for Global Health Governance. JAMA. 2020;323(8):709-10.
4. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus infections-more than just the common cold. JAMA. 2020;323(8):707-8.
5. World Helath Organition. Coronavirus disease (COVID-19) weekly epidemiological update and weekly operational update. 2020 [Recurso on line]
6. Booz GW, Altara R, Eid AH, Wehbe Z, Fares S, Zaraket H, et al. Macrophage responses associated with COVID-19: A pharmacological perspective. Eur J Pharmacol. 2020;887:173547.
7. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 2020;323(13):1239-42.
8. ● **Song Z, Xu Y, Bao L, Zhang L, Yu P, Qu Y, et al. From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight. Viruses. 2019; 11(1):59.**
9. Zhong NS, Zheng BJ, Li YM, Poon, Xie ZH, Chan KH, et al. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003. Lancet. 2003; 362(9393):1353-8.
10. Ge XY, Li JL, Yang XL, Chmura AA, Zhu G, Epstein JH, et al. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. Nature. 2013;503(7477):535-8.
11. Zaki AM, van BS, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. N Engl J Med. 2012;367(19):1814-20.
12. de WE, van DN, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. Nat Rev Microbiol. 2016;14(8):523-34.
13. Singhal T. A review of coronavirus disease-2019 (COVID-19). Indian J Pediatr. 2020;87(4):281-6.
14. ●● **Tay MZ, Poh CM, Renia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. Nat Rev Immunol. 2020;20(6):363-74.**
15. Khan S, Siddique R, Shereen MA, Ali A, Liu J, Bai Q, et al. Emergence of a novel coronavirus, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: biology and therapeutic options. J Clin Microbiol. 2020;58(5):e00187-20.
16. ● **Gómez-Rial J, Rivero-Calle I, Salas A, Martinon-Torres F. Role of monocytes/macrophages in covid-19 pathogenesis: implications for therapy. Infect Drug Resist. 2020;13:2485-93.**
17. Aggarwal NR, King LS, D'Alessio FR. Diverse macrophage populations mediate acute lung inflammation and resolution. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2014;306(8):L709-L725.
18. ● **Gracía-Hernández M, Sotomayor EM, Villagra A. Targeting macrophages as a therapeutic option in coronavirus disease 2019. Front Pharmacol. 2020;11:577571.**
19. Hussell T, Bell TJ. Alveolar macrophages: plasticity in a tissue-specific context. Nat Rev Immunol. 2014;14(2):81-93.
20. Morales-Nebreda L, Misharin AV, Perlman H, Budinger GR. The heterogeneity of lung macrophages in the susceptibility to disease. Eur Respir Rev. 2015;24(137):505-9.
21. Mosser DM, Edwards JP. Exploring the full spectrum of macrophage activation. Nat Rev Immunol. 2008;8(12):958-69.

22. Montaño l, Fortoul t, Rendon P. What are inflammasomes? The NLRP3 as an example. BMJ. 2017;60:43-9.
23. Land WG. The role of damage-associated molecular pattern in human diseases. Journal Medicine Qaboos University. 2014;15:09-21.
24. Yang, Han Z, Oppenheim JJ. Alarmins and immunity. Immunol Rev. 2017;280(1):41-56.
25. ●● **Otsuka R, Seino KI. Macrophage activation syndrome and COVID-19. Inflamm Regen. 2020;40:19.**
26. ●● **Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. Nat Rev Immunol. 2020;20(6):355-62.**
27. Damasceno D, Teodosio C, van den Bossche WBL, Pérez-Andres M, Arriba-Mendez S, Muñoz-Bellvis L, et al. Distribution of subsets of blood monocytic cells throughout life. J Allergy Clin Immunol. 2019; 144(1):320-3.
28. ● **Laforge M, Elbim C, Frere C, Hemadi M, Massaad C, Nuss P, et al. Tissue damage from neutrophil-induced oxidative stress in COVID-19. Nat Rev Immunol. 2020;20(9):515-6.**
29. Barnes BJ, Adrover JM, Baxter-Stoltzfus A, Borczuk A, Cools-Lartigue J, Crawford JM, et al. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. J Exp Med. 2020;217(6).
30. ● **Wang J, Li Q, Yin Y, Zhang Y, Cao Y, Lin X, et al. Excessive neutrophils and neutrophil extracellular traps in COVID-19. Front Immunol. 2020;11:2063.**
31. Nathan C. Neutrophils and COVID-19: Nots, NETs, and knots. J Exp Med. 2020;217(9).
32. Tomar B, Anders HJ, Desai J, Mulay SR. Neutrophils and neutrophil extracellular traps drive necroinflammation in COVID-19. Cells. 2020; 9(6)1383.
33. Didangelos A. COVID-19 Hyperinflammation: What about neutrophils? mSphere. 2020;5(3):e00367-20.
34. Yaqinuddin A, Kvietys P, Kashir J. COVID-19: Role of neutrophil extracellular traps in acute lung injury. Respir Investig. 2020;58(5):419-20.
35. ● **Conigliaro P, Triggianese P, Perricone C, Chimenti MS, Perricone R. COVID-19: disCOVering the role of complement system. Clin Exp Rheumatol. 2020;38(4):587-91.**
36. ● **Holter JC, Pischke SE, de BE, Lind A, Jenum S, Holten AR, et al. Systemic complement activation is associated with respiratory failure in COVID-19 hospitalized patients. Proc Natl Acad Sci U S A. 2020;117(40):25018-25.**
37. ●● **van EC, Khan L, Osman MS, Cohen Tervaert JW. Natural killer cell dysfunction and its role in COVID-19. Int J Mol Sci. 2020; 21(17):6351.**
38. Maocourant C, Filipovic I, Ponzettta A, Aleman S. Natural killer cell activation related to clinicla outcome of COVID-19. [preprint] doi: https://doi.org/10.1101/2020.07.07.20148478
39. Fang F, Xiao W, Tian Z. NK cell-based immunotherapy for cancer. Semin Immunol. 2017;31:37-54.
40. Maocurant C, Filipovic I, Ponzettta A. Natural killer cell activation related to clinicla outcome of COVID-19. [preprint]. doi: https://doi.org/10.1101/2020.07.07.20148478
41. Zheng M, Gao Y, Wang G, Song G, Liu S, Sun D, et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. Cell Mol Immunol. 2020;17(5):533-5.
42. Osman M, Faridi RM, Sligl W, Shabani-Rad MT, Dharmani-Khan P, Parker A, et al. Impaired natural killer cell counts and cytolytic activity in patients with severe COVID-19. Blood Adv. 2020;4(20):5035-9.
43. Manickam C, Sugawara S, Reeves RK. Friends or foes? The knowns and unknowns of natural killer cell biology in COVID-19 and other coronaviruses in July 2020. PLoS Pathog. 2020;16(8):e1008820.
44. Bortolotti D, Gentili V, Rizzo S, Rotola A, Rizzo R. SARS-CoV-2 Spike 1 protein controls natural killer cell activation via the HLA-E/NKG2A Pathway. Cells. 2020;9(9):1975.
45. ●● **Sette A, Crotty S. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. Cell. 2021;184(4):861-80.**
46. Nguyen A, David JK, Maden SK, Wood MA, Weeder BR, Nellore A, et al. Human leukocyte antigen susceptibility map for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. J Virol. 2020;94(13):e00510-20.
47. Paik J, Rakosi-Smith R, liu J. The role of MHC System in COVID-19 susceptibility: a qualitative rewiev of current literature. BJM. 2020;13:32-8.
48. Romero-López JP, Carnalla-Cortes M, Pacheco-Olvera DL, Ocampo-Godinez JM, Oliva-Ramírez J, Moreno-Manjon J, et al. A bioinformatic prediction of antigen presentation from SARS-CoV-2 spike protein revealed a theoretical correlation of HLA-DRB1*01 with COVID-19 fatality in Mexican population: An ecological approach. J Med Virol. 2021; 93(4):2029-38.
49. ● **Paces J, Strizova Z, Smrz D, Cerny J. COVID-19 and the immune system. Physiol Res. 2020;69(3):379-88.**
50. Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, Chatterjee P, Bhatnagar T, Malhotra P. Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). BMJ. 2020;371:m3939.