

# COVID-19: ¿enfermedad infecciosa o inmunitaria?



JOSÉ GÓMEZ RIAL

Servicio de Inmunología. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. Genetics Vaccines Infections Pediatrics Research Group (GENVIP) Instituto de Investigaciones Sanitarias de Santiago de Compostela (IDIS)

Desde los primeros días de la pandemia se hizo evidente la enorme variabilidad en la respuesta de los pacientes a la infección por SARS-Cov2, pudiendo ser **desde una enfermedad completamente asintomática hasta una enfermedad mortal**. Las primeras investigaciones sobre la enfermedad pusieron de manifiesto que la clave estaba en cómo nuestro sistema inmunitario respondía a la infección viral y que, en esta capacidad de respuesta, la edad, el sexo, componentes genéticos y otros factores aun no conocidos, jugaban un papel muy importante. Dos elementos se han demostrado cruciales en la respuesta frente al virus: el **tiempo de reacción** y la **diana de la respuesta**. No poder controlar la infección a tiempo o confundir lo propio con lo ajeno, podía costar la vida al paciente, con un sistema inmune volviéndose en contra del huésped<sup>[1]</sup>.

## Dos fases bien diferenciadas

En la fisiopatogenia de la neumonía inducida por SARS-Cov2 se pueden diferenciar claramente dos fases: **fase infecciosa/viral** y **fase inmunológica**<sup>[2]</sup> (**Imagen 1**). La fase viral se caracteriza por la replicación del virus en el tejido pulmonar con el resultante daño tisular directo mediado por el virus. El grado de extensión de este daño determina la acción patogénica de la segunda fase, inmunológica, caracterizada por el reclutamiento de gran número de células efectoras que causan una respuesta inflamatoria sistémica que persiste incluso después del aclaramiento viral. El desarrollo de la enfermedad pulmonar se asocia con un exceso de permeabilidad vascular, formación de microtrombos, junto con un amplio rango de síntomas sistémicos que incluyen pérdida del gusto y el olfato, síntomas gastrointestinales, cardíacos y disfunción renal. La patogenia de estas manifestaciones extra-pul-

monares es probablemente multifactorial resultado de una acción directa del virus sobre los tejidos, vasos sanguíneos y neuronas, así como un síndrome de liberación de citocinas, la inducción de auto-Ac frente a tejidos propios, y disbiosis intestinal.

## El papel clave del interferón

El interferón juega un papel clave en la defensa frente a todas las infecciones virales, dando la señal temprana de alarma y permitiendo decretar el estado anti-viral en el organismo que evite que el virus se multiplique. Pero en pocas infecciones se ha visto un papel tan importante para el interferón como en la enfermedad de la Covid-19<sup>[3]</sup>. Una adecuada respuesta del interferón frente al SARS-Cov2 determina si el organismo es capaz de controlar o no la infección durante la primera fase viral y el paso a la segunda fase inmunológica. Si no se produce esta respuesta adecuada, entonces la enfermedad progresa hacia una fase inmunológica caracterizada por una respuesta hiperinflamatoria sistémica con producción de una tormenta de citocinas que conduce a las formas graves de la enfermedad<sup>[4]</sup>.

La evidencia acumulada indica que pacientes con alteraciones en la vía del interferón se muestran especialmente vulnerables a la infección por SARS-Cov2. La capacidad de manipulación de la vía del interferón ya se observó en modelos animales con el virus de SARS-Cov1, observándose como una respuesta tardía de interferón era la responsable de la acumulación de células inmunitarias inflamatorias patogénicas a nivel pulmonar que desencadenaba una tormenta de citocinas y una respuesta celular T deficiente frente al virus<sup>[5]</sup>. Incluso, la gravedad de la enfermedad se reducía en ausencia de la señalización por interferón, lo que indicaba un papel clave de esta molécula en la pato-



logía asociada al virus. Los factores genéticos juegan un papel fundamental en la regulación de la vía del interferón, y se ha demostrado la asociación de la enfermedad grave con determinadas variantes genéticas implicadas en la producción y la regulación del interferón<sup>[6,7]</sup>. Los mismos autores habían demostrado anteriormente en un estudio que el 13,6% de los pacientes con enfermedad grave tenían auto-anticuerpos neutralizantes frente al interferón propio, lo que bloqueaba su acción y que este hallazgo era más frecuente con la edad avanzada de los pacientes<sup>[8]</sup>. En general los datos muestran que el mecanismo de la enfermedad grave está mayormente producido por un desequilibrio en la respuesta del interferón, bien por causas genéticas o autoinmunitarias.

El momento en que se produce la respuesta de interferón es particularmente importante y solamente juega un papel positivo cuando se produce de forma temprana en el transcurso de la respuesta inmunitaria. Sin embargo, de igual modo que ocurría con el SARS-Cov1, una producción tardía de interferón puede resultar fatal porque inhibe la respuesta adaptativa frente al virus o bien estimula una respuesta de hiperinflamación frente al virus. Este hecho es particularmente importante en las terapias de administración de interferón, observándose una peor evolución en aquellos pacientes ya hospitalizados que fueron tratados con interferón<sup>[9]</sup>.

### **El componente adaptativo de la respuesta frente al virus**

La respuesta inmune adaptativa es el principal determinante de una evolución favorable en la infección por SARS-Cov2 y constituye la base de la efectividad vacunal. La respuesta celular T se desarrolla de forma temprana y es altamente protectora, sin embargo, se encuentra alterada en el curso grave de la enfermedad y se asocia con intensa activación y linfopenia<sup>[10]</sup>. La evidencia acumulada ha demostrado que el curso grave de la enfermedad se asocia con un inicio inflamatorio temprano junto con una respuesta retrasada y excesiva de la respuesta inmune adaptativa, que podría estar relacionada con la subóptima activación de la vía del interferón. En este escenario de respuesta adaptativa alterada, las comorbilidades y la edad, principales determinantes clínicos de mal pronóstico, jugarían un importante papel.

Los análisis realizados en pacientes con curso moderado y grave muestran un incremento general de todos los linajes de células innatas asociado de forma concomitante a una reducción en el número de células T, indicando un perfil de respuesta inmune fallida como responsable de la patogenia asociada al curso grave<sup>[11]</sup>.

La profunda linfopenia observada en los cursos graves de la enfermedad se correlacionan muy bien con un pronóstico grave. Esto genera un patrón en el que coexisten supresión y activación, con pérdida de hasta el 80% de células T periféricas al mismo tiempo que se observa una intensa proliferación de aproximadamente el 20% del pool de células T-CD8+<sup>[12]</sup>. Los mecanismos que subyacen esta linfopenia no están claros, pero parecen reflejar una proliferación alterada de linfocitos, apoptosis o extravasación hacia los tejidos. Esta linfopenia se había observado previamente en otras infecciones<sup>[13,14]</sup>, aunque nunca de forma tan rápida, profunda y duradera.

Este patrón alterado de respuesta celular T contribuye significativamente a la inmunopatología asociada a la Covid-19. El curso clínico de la enfermedad grave se encuentra dominado por una inflamación sistémica y una destrucción inmune-mediada de tejido pulmonar de forma nunca vista en otra infección respiratoria. A diferencia de otras infecciones respiratorias, donde la destrucción está mediada principalmente por el efecto citopático del virus, en este caso, la destrucción tisular está mediada principalmente por una respuesta inmunitaria descontrolada frente al virus que termina arrasando el lugar de la infección y sin poder controlar la replicación viral.

### **Los fenómenos autoinmunitarios en la Covid-19**

Los fenómenos autoinmunitarios no son extraños tras una infección viral<sup>[15]</sup>. En la literatura podemos encontrar como hipótesis subyacente en muchas enfermedades autoinmunitarias, una infección viral que actúa como disparador de un complejo proceso multifactorial de desequilibrio de la respuesta inmunitaria, donde el componente genético siempre tiene un papel preponderante. No es de extrañar por tanto que en una infección viral sistémica como la producida por el SARS-Cov2, donde gran parte de la patogenia de la enfermedad grave es producida durante la fase inmunológica, se produzcan fenómenos autoinmunitarios que pueden persistir incluso años tras la infección.

Recientemente, se han descubierto en suero obtenido de pacientes convalecientes de la infección por SARS-Cov2, autoAc frente a múltiples proteínas relacionadas con procesos inmunitarios (citocinas, componentes del complemento y proteínas de superficie celular) e incluso autoAc dirigidos frente a células T y B, capaces de producir depleción inmunitaria y situaciones de inmunodeficiencia<sup>[16,17]</sup>.

La persistencia de estos fenómenos autoinmunitarios estaría muy relacionada con las secuelas post-infección SARS-Cov2 (**síndrome covid persistente**) que



se observa en una significativa proporción de pacientes que han superado la enfermedad<sup>[18,19]</sup>. Si bien la fisiopatología del covid persistente no está del todo claro, la similitud de muchos de los síntomas del covid persistente con la de otras enfermedades autoinmunitarias, apunta la hipótesis de los fenómenos autoinmunitarios como un elemento clave<sup>[20]</sup>. Otras hipótesis que podrían jugar también un papel importante serían también la persistencia del virus o ARN del virus en tejidos lo que daría lugar a una inflamación crónica, y/o procesos de disbiosis a nivel del microbioma/viroma del individuo<sup>[21]</sup>.

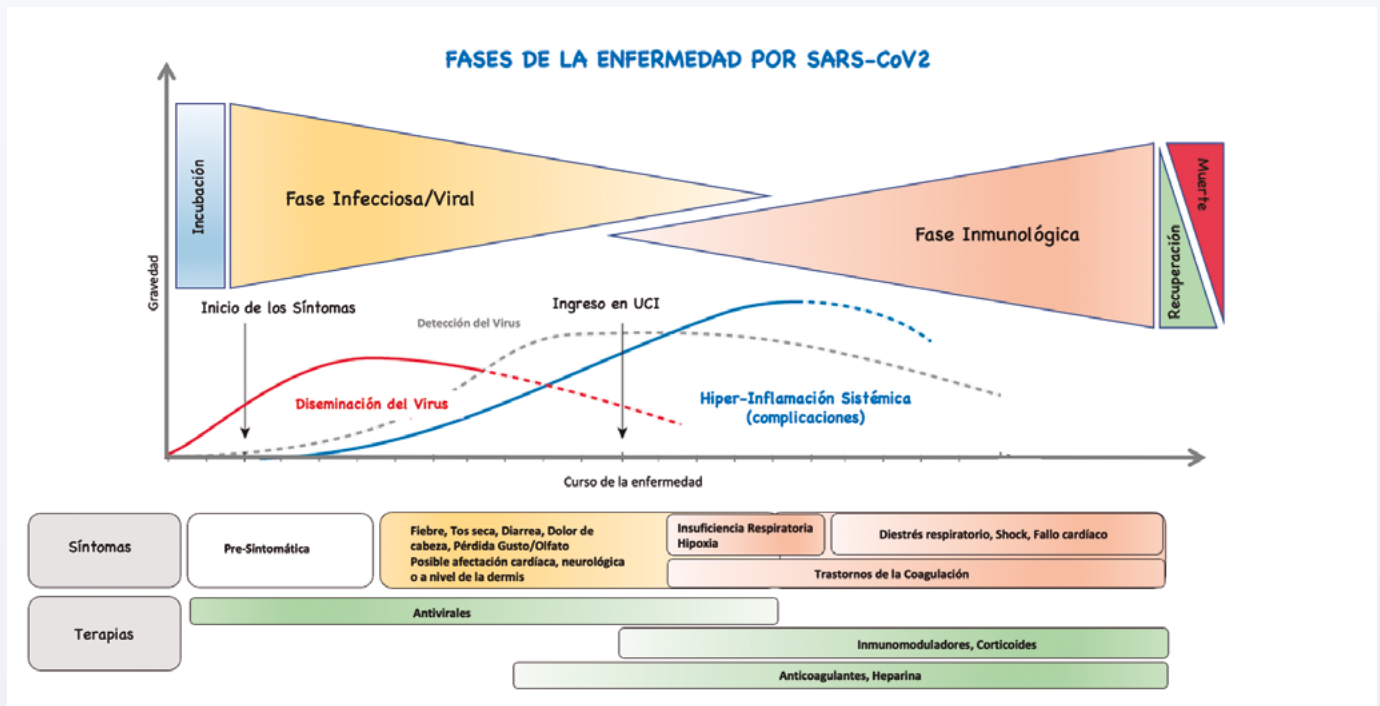
### La importancia del tiempo en los tratamientos

Es de vital importancia considerar la fase en la que se encuentra el paciente a la hora de administrar el tratamiento adecuado (**Imagen 1**). Durante la fase infecciosa/viral es cuando los tratamientos anti-virales son efectivos, dado que es el momento de interferir con la replicación del virus. En esta fase inicial se debe evitar el uso de fármacos inmuno-moduladores y/o corticoides ya que podemos interferir en el curso de una respuesta inmunitaria apropiada capaz de controlar la infección. Por el contrario, durante la fase inmunológica, el uso de antivirales ya no está indicado dado que la replicación del virus ya no está en fase activa, y

es en este momento donde se deben administrar los fármacos inmunosupresores y/o corticoides para tratar de frenar la respuesta inmunitaria hiperactiva causante de las complicaciones de esta fase. Es muy importante la identificación y selección de biomarcadores apropiados que permitan identificar las fases de la enfermedad para poder tomar la mejor decisión terapéutica en cada momento.

### Conclusiones

La enfermedad producida por el SARS-Cov2 se produce en dos etapas: **una primera etapa (infecciosa/viral)** donde el sistema inmunitario trata de controlar la replicación del virus empleando un elemento clave del sistema inmune innato, la vía del interferón; cuando el sistema inmunitario no es capaz de controlar de forma temprana la replicación del virus, se da paso a una **segunda etapa (inmunológica)** caracterizada por una respuesta inmune exacerbada que media una hiperinflamación sistémica con destrucción de tejidos propios y presencia de fenómenos autoinmunitarios que pueden persistir durante largo tiempo. Se hace necesario comprender y profundizar en los mecanismos que conducen a estos procesos autoinmunitarios para poder diagnosticar y tratar las secuelas producidas tras la infección.



**Imagen 1.** Fases de la Enfermedad por SARS-Cov2: se pueden diferenciar dos fases bien diferenciadas en la enfermedad, una primera fase (**Infecciosa/Viral**) donde predomina la replicación del virus, que da lugar a una segunda fase (**Inmunológica**) caracterizada por una Hiper-Inflamación sistémica y sus múltiples complicaciones derivadas. (Figura de elaboración propia)



- 1 Yazdanpanah, F., Hamblin, M. R. & Rezaei, N. The immune system and COVID-19: Friend or foe? *Life Sciences* vol. 256 (2020).
- 2 Shi, Y. *et al.* COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death and Differentiation* vol. 27 1451–1454 (2020).
- 3 Diamond, M. S. & Kanneganti, T. D. Innate immunity: the first line of defense against SARS-CoV-2. *Nature Immunology* vol. 23 165–176 (2022).
- 4 Tan, L. Y., Komarasamy, T. V. & RMT Balasubramaniam, V. Hyperinflammatory Immune Response and COVID-19: A Double-Edged Sword. *Frontiers in Immunology* vol. 12 (2021).
- 5 Channappanavar, R. *et al.* Dysregulated Type I Interferon and Inflammatory Monocyte-Macrophage Responses Cause Lethal Pneumonia in SARS-CoV-Infected Mice. *Cell Host and Microbe* **19**, 181–193 (2016).
- 6 Zhang, J. Y. *et al.* Single-cell landscape of immunological responses in patients with COVID-19. *Nature Immunology* **21**, 1107–1118 (2020).
- 7 Bastard, P. *et al.* Autoantibodies neutralizing type I IFNs are present in ~4% of uninfected individuals over 70 years old and account for ~20% of COVID-19 deaths. *Science Immunology* **6**, (2021).
- 8 Bastard, P. *et al.* Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science* **370**, (2020).
- 9 Kalil, A. C. *et al.* Efficacy of interferon beta-1a plus remdesivir compared with remdesivir alone in hospitalised adults with COVID-19: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Respiratory Medicine* **9**, 1365–1376 (2021).
- 10 Moss, P. The T cell immune response against SARS-CoV-2. *Nature Immunology* vol. 23 186–193 (2022).
- 11 Lucas, C. *et al.* Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19. *Nature* **584**, 463–469 (2020).
- 12 Laing, A. G. *et al.* A dynamic COVID-19 immune signature includes associations with poor prognosis. *Nature Medicine* **26**, 1623–1635 (2020).
- 13 Fox, A. *et al.* Severe pandemic H1N1 2009 infection is associated with transient NK and T deficiency and aberrant CD8 responses. *PLoS ONE* **7**, (2012).
- 14 Russell, C. D., Unger, S. A., Walton, M. & Schwarze, J. The human immune response to respiratory syncytial virus infection. *Clinical Microbiology Reviews* vol. 30 481–502 (2017).
- 15 Hussein, H. M. & Rahal, E. A. The role of viral infections in the development of autoimmune diseases. *Critical Reviews in Microbiology* **45**, 394–412 (2019).
- 16 Wang, E. Y. *et al.* Diverse functional autoantibodies in patients with COVID-19. *Nature* **595**, 283–288 (2021).
- 17 Chang, S. E. *et al.* New-onset IgG autoantibodies in hospitalized patients with COVID-19. *Nature Communications* **12**, (2021).
- 18 Mehandru, S. & Merad, M. Pathological sequelae of long-haul COVID. *Nature Immunology* vol. 23 194–202 (2022).
- 19 Phetsouphanh, C. *et al.* Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. *Nature Immunology* **23**, 210–216 (2022).
- 19 Knight, J. S. *et al.* The intersection of COVID-19 and autoimmunity. *Journal of Clinical Investigation* vol. 131 (2021).
- 21 Merad, M., Blish, C. A., Sallusto, F. & Iwasaki, A. *The immunology and immunopathology of COVID-19.* <https://www.science.org> (2022).

