

¹ Universidad de Buenos Aires,
Facultad de Odontología,
Farmacología. M. T. de Alvear 2142,
1122 AAH. Buenos Aires, Argentina.

*Autor de correspondencia:
cristina.perez@odontologia.uba.ar
ORCID 0000-0003-0538-4819

Recibido: 6-12-2021
Aceptado: 29-04-2022

DOI: 10.26807/remcb.v43i1.918

e-ISSN 2477-9148

© 2022. Este artículo es publicado
bajo una licencia CC BY-NC 4.0

Como citar este artículo:
Pérez C. 2022. Participación de las
respuestas inmunes en el control
de la COVID-19. Revista Ecuatoriana
de Medicina y Ciencias Biológicas
43(1): 11-24. doi: 10.26807/remcb.
v43i1.918

Resumen.- La COVID-19 es una enfermedad infecciosa que devino en pandemia en 2019 y es provocada por el coronavirus SARS-CoV-2. Esta revisión actualiza conocimientos acerca de la respuesta inmune del anfitrión ante el virus. Una actividad concertada entre los distintos componentes celulares y humorales de las respuestas inmunes innata y adaptativa es crucial para enfrentar la COVID-19. Los monocitos y macrófagos son cruciales dentro de la primera y la memoria inmune en la segunda. Las células citadas sufren deterioro por envejecimiento y pueden ser infectadas por el SARS-CoV-2, con la consiguiente disminución de su función defensiva y aumento de patologías. Si bien existe una gran variabilidad, la memoria inmune parece perdurar, por lo menos, 5 meses. Entre sus componentes, los anticuerpos circulantes, al disminuir la carga viral, serían particularmente útiles en los comienzos de la infección, pero no regularían su gravedad, la cual depende fundamentalmente de los linfocitos TCD4+ y TCD8+. Múltiples factores, como estado de salud, co-morbilidades, sexo, etnia y edad condicionan la resolución de la enfermedad. El índice de reinfección parece ser bajo y no se ha hallado ninguna correlación clara entre la magnitud de la respuesta inmune y el grado de protección ante la COVID-19, sea primaria o secundaria.

Palabras clave: COVID-19, SARS- CoV-2 respuesta inmune, protección

Abstract.- COVID-19 is a disease caused by the SARS-CoV-2 coronavirus, which triggered a large-scale pandemic in 2019. This review updates knowledge about the host's immune response towards the virus.

Concerted activity between the various cellular and humoral components of innate and adaptive immune responses is crucial to coping with COVID-19. Monocytes and macrophages are crucial within the former and immune memory in the latter. These cells suffer deterioration due to aging and can be infected by SARS-CoV-2, with the consequent decrease in their defensive function and increase in pathologies. While there is great variability, immune memory seems to last at least 5 months. Among its components, by reducing viral load, circulating antibodies would be particularly useful in the early stages of infection, but they do not regulate its severity and resolution, which depends primarily on TCD4+ and TCD8+ lymphocytes. Multiple factors, such as health status, co-morbidities, sex, ethnicity and age condition disease resolution. The reinfection rate appears to be low and no clear correlation has been found between the magnitude of the immune response and the degree of protection against either primary or secondary COVID-19.

Keywords: COVID-19, SARS- CoV-2, immune response, protection

Introducción

En diciembre de 2019 se detectó en Wuhan (China) un nuevo virus que, posteriormente, fue denominado SARS-CoV-2. El virus ocasionó en varios pacientes, que habían tenido contacto con un mercado de frutos del mar, una neumonía atípica (Zhu et al. 2020). La enfermedad resultante, conocida como COVID-19, sospechosa de ser zoonótica, es multifacética y presenta un amplio rango de gravedad y produce inflamación del tracto respiratorio, causando fiebre y tos seca, entre otros síntomas iniciales (Zhou et al. 2020).

El SARS-CoV-2 pertenece a la familia de los coronavirus, que pueden causar enfermedades respiratorias y gastrointestinales. La sigla inglesa SARS significa Síndrome Respiratorio Agudo Grave (SRAG, en español), en alusión a la patología que produce (Wu et al. 2020). Este síndrome puede ser producido también por otros coronavirus, como el SARS-CoV, mismo que desencadenó otra epidemia de SARS en 2003, al propagarse desde pequeños mamíferos a seres humanos en China. Este brote de neumonía grave alcanzó rápidamente proporciones globales, pero se contuvo el mismo año, sin nuevos casos de SARS desde 2004 (Sariol y Perlman 2020).

Otro coronavirus, denominado MERS-CoV, causó en 2012 la epidemia de síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS, Middle Eastern Respiratory Syndrome, por sus siglas en inglés), iniciada en Arabia Saudita en 2012 y luego propagada a otros países (Sariol y Perlman 2020).

El SARS-CoV-2 es relativamente distinto del SARS-CoV y tiene sólo 79,5% de similitud genética con él. Su rápida diseminación fue atribuida a la transmisión interpersonal de alta eficacia en hospitales y ambientes comunitarios (Chan et al. 2020; Wang et al. 2020). El SARS-CoV-2 se ha diseminado globalmente a través de viajeros, a menudo por contacto con portadores asintomáticos (Holshue et al. 2020; Rothe et al. 2020). En los últimos tiempos, la COVID-19 se ha convertido en una pandemia grave con millones de contagiados y muertos (OMS, WHO. 2022).

En los primeros tiempos de la pandemia, y a efectos de controlarla, se implementaron normas de confinamiento y restricciones a fin de atenuar la diseminación del virus. En este sentido, las autoridades sanitarias confeccionaron protocolos relacionados con el cuidado de la salud y el desempeño de profesionales de la salud (Alanya et al. 2021).

La detección de anticuerpos en sangre fue promocionada y comercializada en distintos países por algunos laboratorios de análisis clínicos como herramienta para conocer el grado de protección producido por las vacunas. Romero Álvarez et al. (2021) calificaron a las pruebas de cuantificación de anticuerpos como poco útiles para evaluar la respuesta inmune de un individuo.

Algunos asesores médicos propusieron evaluar la protección ante la COVID-19 a través de la cuantificación en sangre de linfocitos TCD4+ y TCD8+, células relacionadas con la inmunidad anti COVID-19, como se verá posteriormente. Sin embargo, falta mucho por conocer sobre los mecanismos inmunes involucrados en la enfermedad y su resolución. Por eso, sería crucial actualizar la información y continuar la investigación relacionada.

En líneas generales, se ha demostrado que el SARS-CoV-2 se transmite fundamentalmente por vía inhalatoria, a través de partículas que ingresan al tracto respiratorio, donde el virus se puede adherir a distintas células, entre ellas las epiteliales y alveolares. Al iniciar la infección, el SARS-CoV-2 se une a los mismos receptores celulares que el SARS-CoV, aunque sólo comparte con éste el 40% de los aminoácidos involucrados en la unión (Chan et al. 2020; Lan et al. 2020; Waan et al. 2020; Zhou et al. 2020). Tales receptores son moléculas de la enzima 2 convertidora de angiotensina (ECA 2), relacionada también con sustancias que modifican la presión arterial.

Dado que otros coronavirus también usan el mismo receptor celular sin causar mayores brotes, se sospechó que otros factores del anfitrión, como los relacionados con el sistema inmune, podrían contribuir a la gran diseminación y gravedad de la enfermedad (Zhang et al. 2006; Tan et al. 2020). Distintos componentes de la respuesta inmune son inducidos en los individuos infectados, pero su papel en la patogénesis de la enfermedad necesita clarificación.

Dentro de un marco pedagógico, en esta revisión sistemática se seleccionan e integran los conocimientos científicos más relevantes relacionados con la respuesta inmune y su relación con el control de la COVID-19.

Inmunidad innata en la COVID-19

En consideración de que el SARS-CoV-2 estimula tanto la inmunidad innata como la adquirida (Altmann et al. 2020; Zhou et al. 2020), aquí se hará un pantallazo del escenario involucrado (Figura 1).

Todos los organismos tienen mecanismos de reconocimiento de su propia naturaleza, a través de los cuales pueden vigilar y reaccionar contra cualquier elemento extraño. La inmunidad innata es uno de estos mecanismos de rápida iniciación, como primera línea de defensa que disminuye la replicación y diseminación de las noxas. Involucra barreras físicas como la piel y mucosas, el sistema del complemento y células encargadas de destruir agentes infecciosos, algunas de las cuales cumplen funciones más amplias (Goodman y Gilman 2017). Dentro de este conjunto, figuran las denominadas células asesinas naturales (NK, Natural Killer, por sus siglas en inglés), las dendríticas, los macrófagos, neutrófilos, basófilos, monocitos y mastocitos. Tales células actúan a través de mecanismos que involucran receptores y liberan NO, ROS y citoquinas. Entre las citoquinas, el interferon tipo 1 (IFN 1) y su cascada limitan la replicación viral y son producidos por neutrófilos, mastocitos, macrófagos y otras células (Pérez 2003; Goodman y Gilman 2017; Singh et al. 2020).

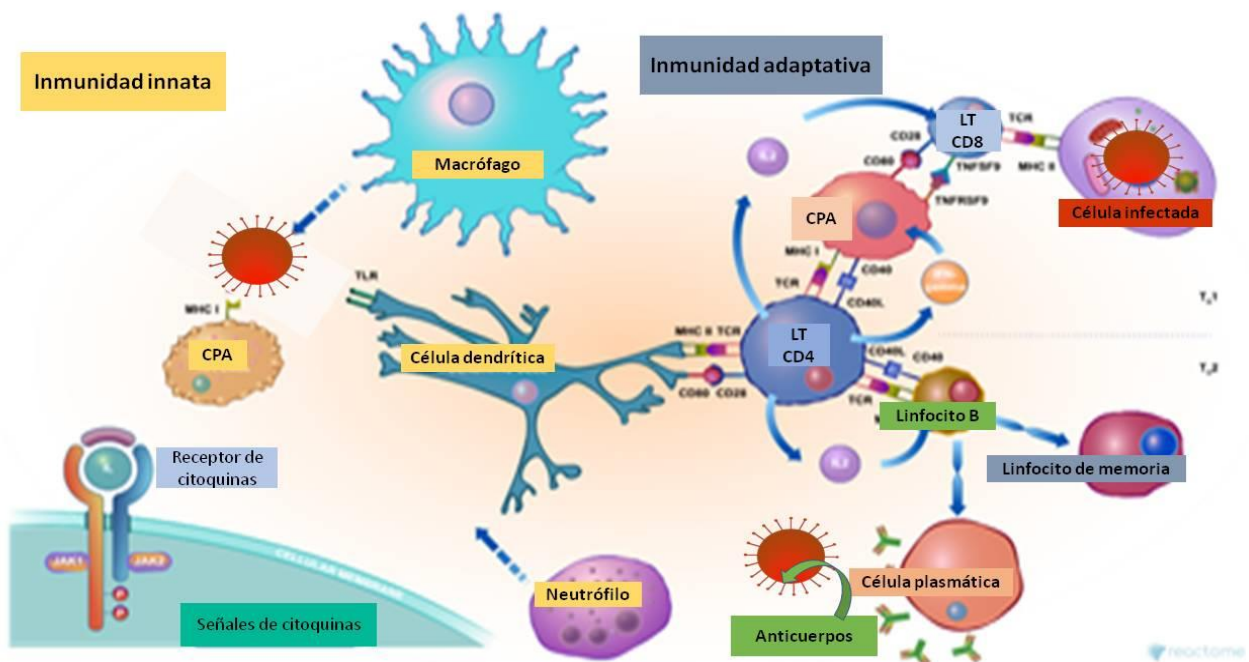


Figura 1. Esquema de las respuestas inmunes del ser humano ante el SARS-CoV-2. TCD4+: linfocito T auxiliar CD4+; CD8+: linfocito T citotóxico CD8+; MHC1 y MHC2: complejo mayor de histocompatibilidad, tipos 1 y 2 ; TNF: factor de necrosis tumoral;

● SARS- CoV-2. Los macrófagos, células dendríticas, linfocitos B y otras células nucleadas, al ser activados por noxas, ofrecen de células presentadoras de antígeno (CPA; Goodman & Gilman, 2017). Imagen adaptada de Singh et al. (2020).

(DIBUJO DEL CORONAVIRUS: ●)

En pacientes de COVID-19 se ha observado linfopenia, con disminución de la proliferación de células asesinas naturales y subsecuente descenso de sus productos, como interferones tipo I, alfa y gamma (Chen et al. 2020). Las NK son cruciales para eliminar células infectadas por virus, ya que a través de sus receptores reconocen la expresión anómala de moléculas de superficie presentes selectivamente en ellas y producen interferones antivirales (Goodman y Gilman 2017). En 99 pacientes infectados en Wuhan con SARS-CoV-2 se encontró, además, un incremento de neutrófilos, proteína C reactiva (PCR) e interleuquina-6 (IL-6); (Singh et al. 2020).

Los macrófagos juegan un papel fundamental en la respuesta inmune innata al SARS-CoV-2. En efecto, ellos y sus predecesores, los monocitos, son las primeras células atraídas al espacio alveolar en la fase inicial ante la infección viral. Se ha demostrado que los macrófagos y las células dendríticas inhiben la replicación del SARS-CoV-2.

Los macrófagos pulmonares constituyen un conjunto heterogéneo de células muy plásticas que, en estado estacionario, residen en los intersticios pulmonares o en los alveolos contribuyendo a la homeostasis tisular. Al producirse la infección, un grupo de ellos (M1) se activan y son reclutados para intervenir en la respuesta inflamatoria, mientras otro (M2) resolverá el proceso promoviendo el retorno al estado normal del tejido. En una infección aguda, los M1 producen NO, ROS e interleuquinas pro inflamatorias (Altmann et al. 2020). Estas últimas, si bien tienen efecto terapéutico antiviral en cantidades adecuadas, en exceso desencadenan las denominadas “tormentas de citoquinas”, que están vinculadas a la inmunopatología de la COVID-19.

Tales tormentas resultan de un rápido incremento de los niveles circulantes de citoquinas como IL-1, IL-6, FNT-alfa otros interferones, con influjo de macrófagos, neutrofilos y linfocitos T a los sitios de infección (Ragab et al. 2020). También pueden ser desencadenadas por mastocitos, células endoteliales y epiteliales. Todo esto produce efectos destructivos sobre los alveolos pulmonares, barreras vasculares, células endoteliales, etc., además de falla multi-orgánica y potencialmente la muerte (Altmann et al. 2020; Blanco de Melo et al. 2020; Del Valle et al. 2020; Ragab et al. 2020; Sariol y Perlman 2020).

Alternativamente, los macrófagos pueden ser infectados por el SARS-CoV-2 en un proceso que invalida su función defensiva y aumenta el daño producido en el enfermo y, por ende, la gravedad de la COVID-19 (Jafarzadeh et al. 2020). Al infectarse, disminuyen la producción de interferones antivirales y producen excesivas cantidades de citoquinas pro inflamatorias, que contribuyen al caudal de sus tormentas (Jafarzadeh et al. 2020). Una posible causa de su infección es el deterioro que monocitos y macrófagos sufren con el envejecimiento, lo cual incide en la gravedad de la COVID-19 (Pence 2020), como se consigna en la sección “Aspectos relacionados con la gravedad de la COVID-19”.

La inmunidad innata es esencial no sólo para iniciar la respuesta inmune sino también para estructurar las bases de una respuesta adaptativa robusta y efectiva. Cambios en estos procesos, comúnmente observados en infecciones virales, causan desbalance inmune y pérdida de sensibilidad en el anfitrión (Altmann et al. 2020; Singh et al. 2020). Las deficiencias en la inmunidad innata reducen la eficacia para controlar la COVID-19 y pueden implicar un riesgo fatal, acompañado de inmunopatologías celulares (Aid et al. 2020; Del Valle et al. 2020; Laing et al. 2020; Zhang et al. 2020).

Se han reportado mecanismos inmunes en los que participan, conjuntamente, células de la inmunidad innata y de la adaptativa; algunos de ellos son descritos en la sección “Funciones de los linfocitos en la COVID 19”. Al ser poco eficientes, los monocitos y macrófagos condicionan la respuesta inmune adaptativa que requiere de su participación (Pence 2020), como se describe en la siguiente sección.

Inmunidad adaptativa en la COVID-19

A continuación de la inmunidad innata aparece la adaptativa o moderna, mediada fundamentalmente por los linfocitos B y T, así como por sus productos. A grandes rasgos, al detectar la presencia de un antígeno, las células presentadoras de antígenos (CPA) lo procesan

y exponen en su superficie, asociándolo a moléculas de péptidos que constituyen el complejo principal de histocompatibilidad (CMH, tipos CMH1 y CMH2). Las CPA devienen de macrófagos, células dendríticas, linfocitos B y otras células nucleadas, al ser activados (Goodman y Gilman 2017).

De esta forma, la noxa es presentada a los linfocitos T auxiliares o cooperadores CD4+ vírgenes (TCD4+), que responden produciendo citoquinas, en un proceso que promueve la proliferación de clones de linfocitos CD4+ sensibilizados (Fig. 1). De forma similar, la noxa puede ser presentada también a los linfocitos TCD8+, generados según se describe a continuación (Goodman y Gilman 2017).

Los clones citados anteriormente, que reconocen y responden ante un antígeno, se diferenciarán en células cito tóxicas que mediarán respuestas inmunes por sí mismas (linfocitos TCD8+) o bien producirán anticuerpos a través de linfocitos B y células plasmáticas. Cabe destacar que los linfocitos TCD8+ tienen capacidad para lisis por sí mismos las células infectadas, mientras los linfocitos B formarán una población creciente que conserve memoria sensible al antígeno, de manera tal que, ante una segunda exposición a éste, la respuesta resulte multiplicada (Goodman y Gilman 2017; (Figura 1).

Como respuesta específica al SARS Cov-2, los seres humanos producen anticuerpos y linfocitos TCD4+ y TCD8+ (Stephens et al. 2020; Zhou et al. 2020; Tan et al. 2021), como se verá a continuación.

Funciones de los anticuerpos circulantes en la COVID-19

Los anticuerpos son inmunoglobulinas (Ig) que, según sus isotipos, se clasifican como IgG, IgA, IgM, IgD e IgE. Las 3 primeras han sido relacionadas con la memoria de COVID-19 (Dan et al. 2021). Los anticuerpos utilizan, en primera instancia, un mecanismo de reconocimiento de antígenos que se asemeja a la forma en que una cerradura encastra en su llave. Como consecuencia de esto, logran mayor eficiencia para desencadenar otros mecanismos destructivos a través de células fagocíticas y sistemas proteicos como el del complemento (Figura 1).

Los anticuerpos disminuyen la carga viral al neutralizar los antígenos. Los epitopes antigénicos pueden ser el virus completo, proteínas de la nucleocápside, la proteína espiga completa o partes de la misma, como las subunidades S1 y S2, o el dominio que se une al receptor ACE2. El dominio representa el principal blanco biológico o sitio de acción de los anticuerpos (Jiang et al. 2020; Sariol et al. 2020; Wang et al. 2020).

Se han detectado anticuerpos de los isotipos IgG, IgA e IgM que reconocen en forma estereoespecífica a la proteína espiga y el dominio de la misma que se une al receptor del anfitrión. Dentro de las inmunoglobulinas, la IgG es el isotipo dominante en cantidad, seguido por la IgA y la IgM (Dan et al. 2021).

Como consecuencia de la neutralización de antígenos, los anticuerpos pueden producir inmunidad esterilizante. Esto ha sido demostrado experimentalmente con cargas virales moderadas –o muy altas– de SARS-CoV-2 en el tracto respiratorio superior de primates no humanos (Corbett et al. 2020, Mercado et al. 2020). Sin embargo, no ha sido demostrado claramente en seres humanos, entre otras cosas, debido a que no se pueden comparar los resultados por falta de estandarización de las pruebas de evaluación de anticuerpos (Krammer et al. 2020).

En primates no humanos, los anticuerpos neutralizantes protegen de infecciones secundarias de SARS CoV-2 (Chandrashekar et al. 2020; Krammer et al. 2020; Subbarau et al. 2020). La transferencia pasiva de anticuerpos antes de una infección, imitando las condiciones preexistentes a la exposición secundaria, limita efectivamente las infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, así como los síntomas de la enfermedad. Esto ha sido demostrado en animales de experimentación (Baum et al. 2020; Zost et al. 2020).

Sin embargo, la transferencia pasiva, una vez iniciada la infección, tiene menor eficacia en los seres humanos. Esta observación es consistente con la necesidad de participación de los linfocitos T (Rydzynski et al. 2020; Weinreich et al. 2020), aunque suelen utilizarse clínicamente los anticuerpos en los comienzos de la infección a efectos de reducir la carga viral. Si bien su título varía mucho entre individuos y declina con el paso del tiempo, los anticuerpos siguen presentes, al menos durante 8 meses en los casos de infección grave y 3 meses en los leves (Dan et al. 2021).

De forma similar a lo que ocurre con el MERS-CoV, no se había relacionado en forma categórica los anticuerpos en sí mismos con la atenuación de la gravedad de la COVID-19, la cual, en cambio, fue imputada con mayor chance a los linfocitos TCD4+ y TCD8+ (Baumgarth et al. 2020; Sariol et al. 2020; Dan et al. 2021; Tan et al. 2021; Figura 2). Sin embargo, Weinrich et al. (2020) demostraron que los anticuerpos reducen la carga viral y ayudan a resolver la COVID-19 aguda en pacientes inmunocompetentes.

Todos estos datos fueron interpretados en su conjunto por la hipótesis de que se necesita la acción conjunta de los linfocitos B y los TCD4+ y TCD8+ para disminuir la gravedad de la enfermedad; En primera instancia, mediante la neutralización de la carga viral a través de los anticuerpos, seguida de la eliminación de la misma, mediada por los linfocitos T, en forma consistente con el curso temporal de las funciones de cada tipo de células (Rydzynski et al. 2020; Dan et al. 2021). En la sección "Funciones de los linfocitos en la COVID-19" se describe con mayor detalle las relaciones entre linfocitos B y T. En consideración de lo anteriormente expuesto, las vacunas de alta eficacia deberían elicitar la síntesis de anticuerpos y la activación de linfocitos TCD4+ y TCD8+ (Corey et al. 2020).

A pesar de sus efectos terapéuticos, los anticuerpos han estado presentes en casos graves de COVID-19 (Tan et al. 2021). Así, por ejemplo, algunos pacientes con alto nivel de anticuerpos después del comienzo de los síntomas tardan mucho en superar la COVID-19 (Figura 2). En algunos casos, este fenómeno fue asociado con pacientes de edades avanzadas y factores frecuentes en ellas, como la senescencia inmune, descrita en la sección "Aspectos relacionados con la gravedad de la COVID 19".

Por otra parte, se han informado efectos adversos de algunos anticuerpos, como los neutralizantes de la proteína espiga del SARS-CoV, pariente del SARS-CoV-2. En efecto, la Ig antiS produce daño pulmonar al aumentar la proporción, reclutamiento y acumulación de macrófagos pro inflamatorios (M1), en desmedro de los macrófagos antiinflamatorios (M2). Esto conduce a un aumento en las concentraciones séricas de citoquinas y podría involucrar una disfunción de los linfocitos Th1 (Liu et al. 2019). Tales observaciones, realizadas en monos macacos, condujeron a la necesidad de estudiar más minuciosamente el papel de la inmunidad celular en la patogénesis de la enfermedad.

Funciones de los linfocitos en la COVID-19

La fase aguda de la infección por SARS-CoV-2 puede producir reducción y disfunción de la inmunidad celular innata y adquirida. Tales datos fueron registrados en un grupo heterogéneo de pacientes de distintas edades y gravedad de enfermedad, estudiados en un periodo de hasta 54 días desde la aparición de síntomas. Mientras los anticuerpos neutralizantes eran generados rápidamente, existía una pérdida rápida de la función de las células dendríticas que demoraba la activación de los linfocitos T por los antígenos. Por ello, las primeras no producían citoquinas antivirales ni maduraban lo suficiente para presentar los antígenos a los linfocitos (Blanco de Melo et al. 2020; Zhou et al. 2020)

En otros estudios se observó disminución del número de células asesinas naturales y de linfocitos TCD4+ y TCD8+, con el subsecuente descenso de sus productos, como interferones alfa y gamma. Proporcionalmente, disminuye más drásticamente la cantidad de linfocitos TCD8+ respecto de linfocitos TCD4+. Esto se traduce en un mayor riesgo de enfermedad, ya que los niveles bajos de linfocitos TCD8+ son predictores de neumonía grave y alta mortalidad (Chen et al. 2020), en tanto la escasez de linfocitos TCD4+ está asociada a la admisión en terapia

intensiva (Du et al. 2020; Xu et al. 2020).

Por otra parte, el daño de linfocitos T se traslada también a los anticuerpos, ya que, a pesar de su rápida y abundante generación, hay demoras en la aparición de anticuerpos neutralizantes del dominio de unión al receptor y de la nucleocápside durante las tres semanas posteriores al comienzo de los síntomas (Zhou et al. 2020).

A fin de acotar el número de variables, Tan et al. (2021) realizaron estudios longitudinales en los que observaron a 12 pacientes desde el comienzo de los síntomas hasta la resolución de la enfermedad o la muerte, según correspondiere. En efecto, cuantificaron la carga viral en el tracto respiratorio, los anticuerpos neutralizantes y la inducción de secreción de interferón por los linfocitos T. Los autores hallaron una correlación entre la activación temprana de linfocitos T y la depuración eficaz del virus, con la subsecuente atenuación de la gravedad de la infección hacia una de carácter leve. Esto sugiere un valor importante de los linfocitos T en el pronóstico de la enfermedad (Figuras 1 y 2).

Todos estos datos son relevantes para el conocimiento de la patogénesis de la COVID-19, así como para el diseño de vacunas que induzcan inmunidad protectora balanceada.

Aspectos relacionados con la gravedad de la COVID-19

La atenuación de la gravedad es una meta primaria de las vacunas y se traduciría, por ejemplo, en limitar la enfermedad al tracto respiratorio superior y cavidad bucal (con lo cual se tendrían síntomas similares a los de un resfrío común), evitando la llegada a las vías inferiores, donde podría producir patologías más graves como las neumonías. La atenuación sería potencialmente mediada por la combinación organizada de linfocitos T de tipo TCD4+ y TCD8+, sumados a linfocitos B que produzcan anticuerpos neutralizantes específicos, principalmente contra el dominio de unión al receptor. Tal hipótesis se fundamenta en los mecanismos de acción propuestos en modelos animales de otras infecciones virales y estudios clínicos en seres humanos (Zhao et al. 2016; Masopust et al. 2019; Corey et al. 2020; Krammer et al. 2020; Tan et al. 2021) (Figura 2).

En este contexto, los individuos que tengan falencias en las citadas funciones de la inmunidad adaptativa tendrían mayor riesgo de desarrollar COVID-19 grave. Ejemplos de ellos serían los ancianos, quienes pueden presentar falencias en la coordinación de las respuestas adaptativas, potencialmente vinculadas a la escasez de linfocitos T vírgenes (Briceño et al. 2016). También se ha reportado alteraciones en los monocitos y macrófagos, en relación con la edad y la gravedad de la COVID-19. En efecto, se ha detectado una disminución del contenido de monocitos clásicos circulantes y un aumento de los pro inflamatorios en los pulmones de pacientes graves. Por ello, el flujo de monocitos al espacio pulmonar es un potencial determinante de gravedad (Pence 2020).

A pesar de su planteamiento teórico, no abundan los estudios exhaustivos relacionados con la COVID-19. Utilizando un grupo heterogéneo en edades, Rydzynski et al. (2020) relacionaron la gravedad de la enfermedad con el contenido sanguíneo de linfocitos TCD4+ y TCD8+ y el de anticuerpos específicos neutralizantes del SARS-CoV-2. Sus resultados indican que la protección está relacionada en forma directa con la magnitud de los parámetros sanguíneos estudiados y disminuye a medida que aumenta la edad, con una notoria interrupción de la coordinación de la respuesta inmune a partir de los 65 años.

Tal data se enmarcaría en el concepto de senescencia inmune, utilizado comúnmente para resumir el deterioro del sistema inmunitario dependiente de la edad. Las características principales son la atrofia del timo, la acumulación de células T senescentes, la respuesta defectuosa de los linfocitos y el deterioro de las células de la inmunidad innata (como las NK, los monocitos, macrófagos y los neutrófilos; Goodman y Gilman 2017; Masopust et al. 2019).

La disminución del contenido de linfocitos T vírgenes puede limitar su "cebado" o activación por las células dendríticas, presentadoras profesionales de antígenos en el ámbito del organismo

humano (Blanco de Melo et al. 2020). Además, es probable que los ancianos tengan menor número de CPA profesionales en los pulmones, extrapolando lo que se observara en modelos animales en relación con la edad (Chen et al. 2010; Zhao et al. 2011). Esto limitaría aún más el cebado mencionado, que tiene lugar en los nódulos linfáticos. Adicionalmente, este efecto podría ser amplificado por la linfopenia total (Wang et al. 2020a) o la citopenia de linfocitos T (Wang et al. 2020b) asociadas a la COVID-19 grave.

Utilizando un grupo heterogéneo de adultos Dan et al. (2021) estudiaron en forma integrada el curso temporal de la memoria inmunológica ante el SARS-Cov-2 durante un periodo prolongado después del inicio de la enfermedad. Para ello, tomaron un grupo de 188 adultos de

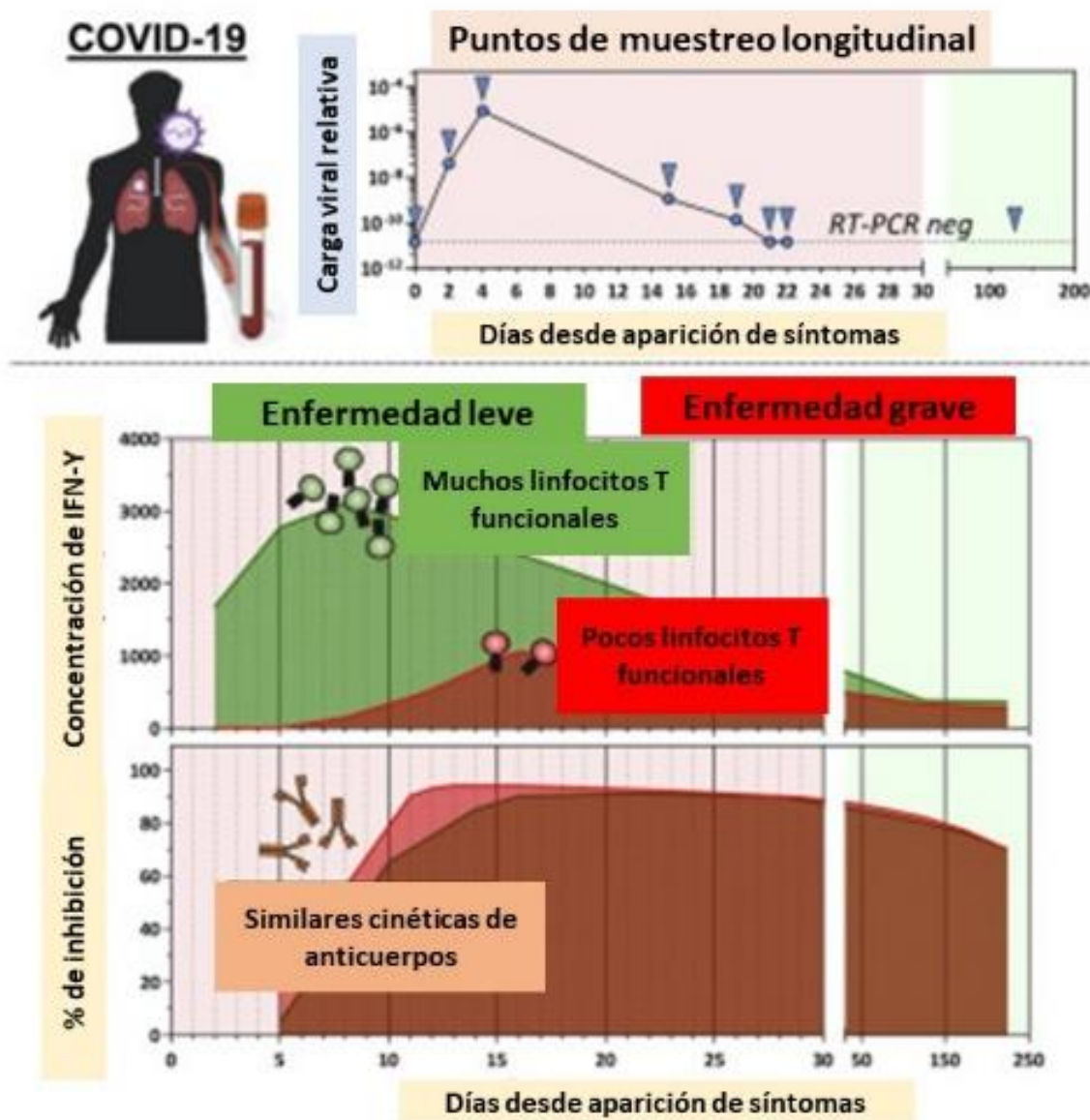


Figura 2. Curso temporal de la COVID- 19. Arriba: carga viral en función del tiempo de infección. Centro y abajo: relación de la actividad de linfocitos T y anticuerpos con la gravedad de la enfermedad. Imagen adaptada de Tan et al. (2021).

distintas edades, etnias y sexo. Los sujetos presentaban distinta gravedad y tiempo de infección. La memoria inmunológica fue evaluada simultáneamente en anticuerpos circulantes y linfocitos B y T (éstos de tipo TCD4+ y TCD8+) presentes en muestras de sangre. Cada compartimiento presentó su propia cinética distinta de la de los demás. En más del 90% de los sujetos, la memoria permaneció medible por más de 5 meses en los tres compartimientos estudiados. La mayoría presentó anticuerpos, si bien hubo una gran variabilidad de magnitud de respuesta entre individuos. Así, el contenido de anticuerpos varió 200 veces, tanto en los niveles iniciales como los subsiguientes, de distintos sujetos. Esta heterogeneidad indicaría la necesidad de dilucidar con mayor precisión la cinética de los anticuerpos utilizando estudios longitudinales, lo que implicaría cuantificar los anticuerpos de cada sujeto a lo largo de distintos tiempos de infección.

Memoria inmunológica y protección

Se define la memoria inmunológica como la capacidad de un organismo para reconocer un antígeno con el que tuvo contacto previo y responder de manera rápida y eficaz, confiriendo protección ante el mismo. En este contexto, los linfocitos B y T disminuyen después de la eliminación del patógeno, dejando una pequeña población de células de memoria, que tienen la capacidad de montar una respuesta inmune secundaria mejorada ante una nueva exposición (Goodman y Gilman 2017).

La evaluación de la memoria inmune contra el SARS-CoV-2 es importante para dilucidar la protección contra la infección, la gravedad de la misma y la eficacia de las vacunas. Los anticuerpos, los linfocitos B y los T de tipo TCD4+ y TCD8+ suelen estudiarse como componentes fundamentales de la memoria inmune (Stephens et al. 2020; Dan et al. 2021).

Globalmente, si bien declinan, los anticuerpos siguen presentes al menos durante 8 meses en los casos de infección grave y 3 meses en los leves. Se detectaron anticuerpos isotipo IgG, IgA e IgM contra la proteína espiga y el dominio de la misma que se une al receptor del anfitrión. La capacidad de la IgG para neutralizar antígenos como la proteína espiga se mantuvo relativamente estable por más de 6 meses, con una modesta declinación entre los 6 y 8 meses (Gaebler et al. 2020; Dan et al. 2021).

La memoria de los linfocitos B contra la proteína espiga o su dominio dura 5-8 meses, sin que se haya detectado un tiempo de vida media aparente. Más aún, la respuesta es mayor a los 6 meses respecto del primer mes después del comienzo de los síntomas (Rodda et al. 2020; Dan et al. 2021).

La memoria de los linfocitos TCD8+ dura 4-8 meses (Dan et al. 2021). Este plazo es compatible con el tiempo de vida media de la memoria de los linfocitos TCD8+ para la fiebre amarilla, de 123 ó 485 días, según diferentes estudios (Akondy et al. 2017). Hay indicios de que la memoria de los linfocitos T alcanza una meseta estable o una declinación menor a los 8 meses de infección por SARS-CoV y puede durar hasta 17 años. Otro ejemplo de memoria de largo plazo es proporcionado por los linfocitos TCD4+ de la viruela, cuyo tiempo de vida media es 10 años (Crotty et al. 2003, Hammarlund et al. 2003).

A modo comparativo con otras vacunas, cabe destacar que la antivariólica produce memoria en linfocitos B por más de 60 años mientras la infección por influenza, después de la pandemia de gripe de 1918 más de 90 años (Crotty et al. 2003; Hammarlund et al. 2003; Yu et al. 2008).

Con respecto a la potencial protección brindada por la resolución de la COVID-19, si bien existen algunos reportes de casos individuales de reinfección (Tillett et al. 2021), la mayoría de los recuperados no parece enfermarse nuevamente. Conocer el riesgo de una segunda infección entre los recuperados es crucial para optimizar el manejo de la cuarentena y las campañas de vacunación. Aunque el índice de reinfección del personal de salud ha sido documentado, el de la población general es menos claro (Vitale et al. 2021).

La variabilidad de datos clínicos observada sería consistente con la de las respuestas inmunes. Posiblemente, las cargas virales de baja magnitud inicial limiten el grado de respuesta ante el virus,

si bien el panorama sería más complejo e incluiría otras variables a explorar sistemáticamente, como el estado de salud, edad, sexo, etnia y comorbilidades (Dan et al. 2021).

Conclusiones

Una actividad concertada entre los distintos componentes celulares y humorales de las respuestas inmunes innata y adaptativa es crucial para enfrentar la COVID-19. Los monocitos y macrófagos son claves dentro de la primera y la memoria inmune en la segunda.

Los macrófagos y monocitos sufren deterioro por envejecimiento y pueden ser infectados por el SARS-CoV-2, en un proceso que invalida su función defensiva y aumenta el daño producido en pulmones y otros órganos.

Si bien existe una gran variabilidad individual, la memoria inmune parece perdurar, por lo menos, 5 meses y depende de distintos factores, tales como el estado de salud, comorbilidades, edad, sexo, raza y etnia.

Los anticuerpos, así como los linfocitos TCD4+ y TCD8, son cruciales para superar la COVID-19 y presentan cinéticas independientes entre sí.

No se ha encontrado, hasta el momento, ninguna relación cuantitativa precisa entre la protección ante la COVID-19 y el contenido de anticuerpos, linfocitos B, TCD4+ ni TCD8+; así como tampoco respecto de otras células ni moléculas.

Conflicto de intereses y contribución de autores:

La autora declara que no existe ningún conflicto de intereses.

CP: concepción y diseño del estudio, análisis e interpretación de datos, redacción del manuscrito.

Referencias

Aid M, Busman-Sahay K, Vidal SJ, Maliga Z, Bondoc S, Starke C. 2020. Vascular Disease and Thrombosis in SARS-CoV-2-Infected Rhesus Macaques. *Cell*. 183(5):1354-1366. doi: 10.1016/j.cell.2020.10.005.

Akondy RS, Fitch M, Edupuganti S, Yang S, Kissick HT, Li KW. 2017. Origin and differentiation of human memory CD8+ T cells after vaccination. *Nature*. 552(7685):362-367. doi: 10.1038/nature24633.

Alanya-Ricalde J, Llanos-Carazas M, Acurio-Medina S. 2021. Revisión de los aspectos éticos y criterios de bioseguridad en odontología en el contexto de la pandemia por COVID-19. *24(3)*: 255-260.

Altmann DM, Boyton RJ. 2020. SARS-CoV-2 T cell immunity: Specificity, function, durability, and role in protection. *Sci Immunol*. 5(49):6160. doi: 10.1126/sciimmunol.abd6160.

Baum A, Ajithdoss D, Copin R, Zhou A, Lanza K, Negron N. 2020. REGN-COV2 antibodies prevent and treat SARS-CoV-2 infection in rhesus macaques and hamsters. *Science*. 370(6520):1110-1115. doi: 10.1126/science.abe2402.

Baumgarth N, Nikolich-Zugich J, Lee FE, Bhattacharya D. 2020. Antibody Responses to SARS-CoV-2: Let's Stick to Known Knowns. *J Immunol*. 205(9):2342-2350. doi: 10.4049/jimmunol.2000839.

Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC, Uhl S, Hoagland D, Møller R. 2020. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell*. 181(5):1036-1045.e9. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.026.

Briceño O, Lissina A, Wanke K, Afonso G, von Braun A, Ragon K, Miquel T, Gostick E, Papagno L, Stiasny K, Price DA, Mallone R, Sauce D, Karrer U, Appay V. 2016. Reduced naïve CD8(+) T-cell priming efficacy in elderly adults. *Aging Cell*. 15(1):14-21. doi: 10.1111/ace1.12384.

- Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KK, Chu H, Yang. 2020. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 395(10223):514-523. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9.
- Chen J, Lau YF, Lamirande EW, Paddock CD, Bartlett JH, Zaki SR, Subbarao K. 2010. Cellular immune responses to severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) infection in senescent BALB/c mice: CD4+ T cells are important in control of SARS-CoV infection. *J Virol*. 84(3):1289-301. doi: 10.1128/JVI.01281-09.
- Chandrashekar A, Liu J, Martinot AJ, McMahan K, Mercado NB, Peter L. 2020. SARS-CoV-2 infection protects against rechallenge in rhesus macaques. *Science*. 369(6505):812-817. doi: 10.1126/science.abc4776.
- Crotty S, Felgner P, Davies H, Glidewell J, Villarreal L, Ahmed R. 2003. Cutting edge: long-term B cell memory in humans after smallpox vaccination. *J Immunol*. 171(10):4969-73. doi: 10.4049/jimmunol.171.10.4969.
- Crotty S, Ahmed R. 2004. Immunological memory in humans. *Semin Immunol*. 16(3):197-203. doi: 10.1016/j.smim.2004.02.008.
- Crotty S. 2019. T Follicular Helper Cell Biology: A Decade of Discovery and Diseases. *Immunity*. 50(5):1132-1148. doi: 10.1016/j.immuni.2019.04.011.
- Corbett KS, Flynn B, Foulds KE, Francica JR, Boyoglu-Barnum S, Werner AP. 2020. Evaluation of the mRNA-1273 Vaccine against SARS-CoV-2 in Nonhuman Primates. *N Engl J Med*. 383(16):1544-1555. doi: 10.1056/NEJMoa2024671.
- Corey L, Mascola JR, Fauci AS, Collins FS. 2020. A strategic approach to COVID-19 vaccine R&D. *Science*. 368(6494):948-950. doi: 10.1126/science.abc5312.
- Dan JM, Mateus J, Kato Y, Hastie KM, Yu ED, Faliti CE. 2021. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science*. 371(6529):eabf4063. doi: 10.1126/science.abf4063.
- Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang HH, Beckmann ND, Nirenberg S, Wang B. 2020. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med*. 26(10):1636-1643. doi: 10.1038/s41591-020-1051-9.
- Goodman y Gilman. 2017. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 13th ed. Ciudad de México. México. Mc Graw-Hill Interamericana editores, S.A.
- Hammarlund E, Lewis MW, Hansen SG, Strelow LI, Nelson JA, Sexton GJ. 2003. Duration of antiviral immunity after smallpox vaccination. *Nat Med*. 9(9):1131-7. doi: 10.1038/nm917.
- Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H. 2020. Team. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med*. 382(10):929-936. doi: 10.1056/NEJMoa2001191.
- Jafarzadeh A, Chauhan P, Saha B, Jafarzadeh S, Nemati M. 2020. Contribution of monocytes and macrophages to the local tissue inflammation and cytokine storm in COVID-19: Lessons from SARS and MERS, and potential therapeutic interventions. *Life Sci*. 257:118102. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118102.
- Jiang S, Du L, Shi Z. 2020. An emerging coronavirus causing pneumonia outbreak in Wuhan, China: calling for developing therapeutic and prophylactic strategies. *Emerg Microbes Infect*. 9(1):275-277. doi: 10.1080/22221751.2020.1723441.

- Krammer F. 2020. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature*. 586(7830):516-527. doi: 10.1038/s41586-020-2798-3.
- Laing AG, Lorenc A, Del Molino Del Barrio I, Das A, Fish M, Monin L. 2020. A dynamic COVID-19 immune signature includes associations with poor prognosis. *Nat Med*. (10):1623-1635. doi: 10.1038/s41591-020-1038-6.
- Lecouturier J, Kelly MP, Graham F, Meyer C, Tang MY, Goffe. 2021. Public understanding of COVID-19 antibody testing and test results: A qualitative study conducted in the U.K. early in the pandemic. *Soc Sci Med*. 273:113778. doi: 10.1016/j.socscimed.2021.113778.
- Liu L, Wei Q, Lin Q. 2019. Anti-spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS-CoV infection. *JCI Insight*. 4(4):e123158. doi:10.1172/jci.insight.123158
- Masopust D, Soerens AG. 2019. Tissue-Resident T Cells and Other Resident Leukocytes. *Annu Rev Immunol*. 37:521-546. doi: 10.1146/annurev-immunol-042617-053214.
- Mercado NB, Zahn R, Wegmann F, Loos C, Chandrashekar A, Yu J. 2020. Single-shot Ad26 vaccine protects against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Nature*. 586(7830):583-588. doi: 10.1038/s41586-020-2607-z.
- Mojica-Crespo R, Morales-Crespo MM. 2020. Pandemia COVID-19, la nueva emergencia sanitaria de preocupación internacional: una revisión. *Semergen*. 46(1):65-77. doi: 10.1016/j.semereg.2020.05.010.
- Pence BD. 2020. Severe COVID-19 and aging: are monocytes the key? *Geroscience*. 42(4):1051-1061. doi: 10.1007/s11357-020-00213-0.
- Ragab D, Salah Eldin H, Taeimah M, Khattab R, Salem R. 2020. The COVID-19 Cytokine Storm; What We Know So Far. *Front Immunol*. 11:1446. doi: 10.3389/fimmu.2020.01446.
- Romero-Alvarez D, López-Cevallos DF, Torres I. 2021. Uninformative and unuseful: why it is necessary to actively challenge COVID-19 antibody testing postvaccination. *Public Health*. 199:32-33. doi: 10.1016/j.puhe.2021.08.012.
- Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C. 2020. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *N Engl J Med*. 382(10):970-971. doi: 10.1056/NEJMc2001468.
- Rydzynski Moderbacher C, Ramirez SI, Dan JM, Grifoni A, Hastie KM, Weiskopf D. 2020. Antigen-Specific Adaptive Immunity to SARS-CoV-2 in Acute COVID-19 and Associations with Age and Disease Severity. *Cell*. 183(4):996-1012.e19. doi: 10.1016/j.cell.2020.09.038.
- Sariol A, Perlman S. 2020. Lessons for COVID-19 Immunity from Other Coronavirus Infections. *Immunity*. 53(2):248-263. doi: 10.1016/j.immuni.2020.07.005.
- Singh N, Suthar B, Mehta A, Pandey A. 2020. Immune Response Towards COVID-19: A Review on Host Body. *J Infect Dis Diagn*. 5:134. doi: 10.35248/2576-389X.5.134
- Stephens DS, McElrath MJ. 2020. COVID-19 and the Path to Immunity. *JAMA*. 324(13):1279-1281. doi: 10.1001/jama.2020.16656.
- Subbarao K. 2020. SARS-CoV-2: A New Song Recalls an Old Melody. *Cell Host Microbe*. 27(5):692-694. doi: 10.1016/j.chom.2020.04.019.
- Tan AT, Linster M, Tan CW, Le Bert N, Chia WN, Kunasegaran K. 2021. Early induction of functional

- SARS-CoV-2-specific T cells associates with rapid viral clearance and mild disease in COVID-19 patients. *Cell. Rep.* 34(6):108728. doi: 10.1016/j.celrep.2021.108728.
- Tillett RL, Sevinsky JR, Hartley PD, Kerwin H, Crawford N, Gorzalski A. 2021. Genomic evidence for reinfection with SARS-CoV-2: a case study. *Lancet Infect Dis.* 21(1):52-58. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30764-7.
- Vitale J, Mumoli N, Clerici P, De Paschale M, Evangelista I, Cei M. 2021. Assessment of SARS-CoV-2 Reinfection 1 Year After Primary Infection in a Population in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med.* 28:e212959. doi: 10.1001/jamainternmed.2021.2959.
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. 2020a. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 323(11):1061-1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
- Wang F, Nie J, Wang H, Zhao Q, Xiong Y, Deng L, Song S, Ma Z, Mo P, Zhang Y. 2020b. Characteristics of Peripheral Lymphocyte Subset Alteration in COVID-19 Pneumonia. *J Infect Dis.* 221(11):1762-1769. doi: 10.1093/infdis/jiaa150.
- Wang C, Li W, Drabek D, Okba NMA, van Haperen R, Osterhaus ADME, van Kuppeveld FJM, Haagmans BL, Grosveld F, Bosch BJ. 2020c. A human monoclonal antibody blocking SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun.* 11(1):2251. doi: 10.1038/s41467-020-16256-y.
- Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R. 2021. Trial Investigators. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med.* 384(3):238-251. doi: 10.1056/NEJMoa2035002.
- World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. [Internet]. [citado abril 2022]. Disponible en: <https://covid19.who.int/> 27 April 2022.
- Wu A, Peng Y, Huang B, Ding X, Wang X, Niu P. 2020. Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China. *Cell Host Microbe.* 27(3):325-328. doi: 10.1016/j.chom.2020.02.001.
- Yu X, Tsibane T, McGraw PA, House FS, Keefer CJ, Hicar MD. 2008. Neutralizing antibodies derived from the B cells of 1918 influenza pandemic survivors. *Nature.* 455(7212):532-6. doi: 10.1038/nature07231.
- Zhang Q, Bastard P, Liu Z, Le Pen J, Moncada-Velez M, Chen J. 2020. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science.* 370(6515):eabd4570. doi: 10.1126/science.abd4570.
- Zhao J, Zhao J, Legge K, Perlman S. 2011. Age-related increases in PGD(2) expression impair respiratory DC migration, resulting in diminished T cell responses upon respiratory virus infection in mice. *J Clin Invest.* 121(12):4921-30. doi: 10.1172/JCI59777.
- Zhao J, Zhao J, Mangalam AK, Channappanavar R, Fett C, Meyerholz DK. 2016. Airway Memory CD4+(+) T Cells Mediate Protective Immunity against Emerging Respiratory Coronaviruses. *Immunity.* 44(6):1379-91. doi: 10.1016/j.immuni.2016.05.006.
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W. 2020. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 579(7798):270-273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.
- Zhou R, To KK, Wong YC, Liu L, Zhou B, Li X. 2020. Acute SARS-CoV-2 Infection Impairs Dendritic Cell and T Cell Responses. *Immunity.* 53(4):864-877.e5. doi: 10.1016/j.immuni.2020.07.026.

Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J. 2019. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 382(8):727-733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.

Zost SJ, Gilchuk P, Case JB, Binshtein E, Chen RE, Nkolola JP. 2020. Potently neutralizing and protective