

Inmunidad frente a la COVID-19: de la tormenta de citocinas a la búsqueda de la inmunidad protectora

Félix J. Tapia*, Orquídea L. Rodríguez

Laboratorio de Biología Molecular del Instituto de Biomedicina "Dr. Jacinto Convit". Universidad Central de Venezuela. Ministerio del Poder Popular para la Salud. Caracas. Venezuela.

Recibido 30 de diciembre de 2020

Resumen: El sistema inmunológico tiene dos funciones: vigilar y mantener la homeostasis celular evitando y controlando las señales de peligro, y generar la memoria inmunológica para evitar o controlar una segunda infección. Esta sucinta revisión señala los eventos inmunológicos más destacados de la COVID-19, como son: inmunovigilancia, inmunidad efectora, sensores de peligro, inmunopatología, mecanismos de invasión y evasión del SARS-CoV-2, tormenta de citocinas, supertransmisores, memoria inmunológica y vacunas ARN mensajero contra el SARS-CoV-2. Así como el sector sanitario ha impactado a la humanidad por su eficaz participación, los nuevos postulados de la ciencia abierta han permitido que el sector científico haya acelerado el estudio de la pandemia de la COVID-19, generando producción de conocimiento científico con publicación inmediata, resultados en tiempo real, uso efectivo del ciberespacio y elaboración de dos vacunas ARN mensajero en tiempo récord.

Palabras clave: COVID-19; coronavirus; inmunología; SARS-CoV-2; tormenta de citocinas.

Immunity to COVID-19: From the cytokine storm to the search for protective immunity

Abstract: The immune system has two functions: to monitor and maintain cellular homeostasis avoiding and controlling danger signals, and to generate immune memory to avoid or control a second infection. This brief review highlights the most prominent immunological events of COVID-19 such as immunosurveillance, effector immunity, hazard sensors, immunopathology, invasion and evasion mechanisms of SARS-CoV-2, cytokine storm, super-spreaders, immunological memory, and Messenger RNA vaccines against SARS-CoV-2. Just as the health sector has impacted humanity for its effective participation, the new open science postulates have allowed the scientific sector to accelerate the study of the COVID-19 pandemic, generating the production of scientific knowledge with immediate publication, real-time results, effective use of cyberspace and production of two mRNA vaccines in record time.

Keywords: COVID-19; coronavirus; immunology; SARS-CoV-2; cytokine storm.

* Correspondencia:
E-mail: felix.tapia@gmail.com

Introducción

El sistema inmunitario no funciona como un ejército. Su función principal es vigilar (inmunovigilancia), para ello, recorre y alerta a nuestro organismo y se asegura que todo esté en equilibrio. Cuando una infección u otro peligro amenazan nuestro organismo, el sistema inmunológico responde vigorosamente eliminando al invasor u otro causante de peligro. Su segunda función es proteger, generando memoria inmunológica, que no es otra cosa que guardar una huella del invasor para educar a su plétora de células para reconocerlo en sucesivas amenazas y anularlo.

El sistema inmunitario desempeña un papel fundamental

en la recuperación de los enfermos con la COVID-19 (*Coronavirus Disease 2019*, Enfermedad por Coronavirus 2019), pero también está asociado a la severidad de la enfermedad. De hecho, la mayoría de las muertes relacionadas con el coronavirus se deben a que el sistema inmunitario se activa exageradamente causando daño a los tejidos, es decir, inmunopatología.

Este daño sucede por una respuesta inmunitaria exacerbada, que generalmente ocurre en los inicios de una infección por un microorganismo en una especie animal distinta o en poblaciones diferentes. Esto fue, por ejemplo, lo que sucedió con la introducción de la viruela por parte de los conquistadores españoles en Tenochtitlán, México,

evento que causó muchas muertes en la población azteca en los primeros años de la Conquista [1].

Esta revisión presenta un bosquejo o mapa de los principales eventos inmunológicos de la COVID-19, pandemia que ha mostrado la fragilidad de nuestro planeta y, por supuesto, de la humanidad.

La inmunidad frente al SARS-CoV-2

La red inmunológica está dividida en dos ramas: innata y adaptativa. La primera elimina a más del 95% de las amenazas internas y externas. La segunda se encarga de las amenazas más difíciles, como las enfermedades infecciosas y autoinmunes. Además, esta es la responsable de generar y mantener la memoria inmunológica, la que nos protege de segundas invasiones. La misma memoria inmunológica que se quiere desarrollar con las vacunas [2].

La respuesta inmunitaria innata se inicia con el reconocimiento de estructuras moleculares muy conservadas y presentes en grandes grupos de microorganismos denominadas patrones moleculares asociados a patógenos (*Pathogen-Associated Molecular Patterns*, PAMP). Este reconocimiento lo realizan los receptores de reconocimiento de patrones (*Pattern Recognition Receptor*, PRR) presentes en las células del huésped capaces de presentar antígenos del invasor [2].

Los PRR pueden estar situados en la membrana celular, por ejemplo, la mayoría de los receptores de tipo Toll (*Toll-Like Receptor*, TLR) y los receptores de lectina de tipo C (*C-Type Lectin Receptors*, CLR); también pueden encontrarse en el citoplasma, por ejemplo, los receptores de tipo NOD (*Nucleotide-Binding Oligomerization Domain-like receptors*, NODLR o NLR) y los receptores de helicasa de tipo RIG (*Retinoic Acid-Inducible Gene-I-Like Receptors*, RLR) [2].

En 2002, Martinon *et al.* demostraron que un subconjunto de NLR, llamado NLRP1, era capaz de ensamblarse y oligomerizarse en una estructura molecular, activadora de la cascada de la caspasa 1, que conduce a la producción de citocinas pro-inflamatorias (principalmente IL-1 β e IL-18). Los investigadores denominaron a esta estructura inflamasoma. El inflamasoma percibe señales de peligro, como el SARS-CoV-2, a través de su NLR, y se encarga de mantener el equilibrio celular, activando la respuesta inmunitaria que elimina al virus. Estos eventos ocurren en más del 80% de las personas infectadas, incluyendo pacientes con sintomatología leve y asintomáticos [3].

El paciente COVID-19 es capaz de vencer al virus: Un paciente con COVID-19, en adecuadas condiciones de salud y terreno genético apropiado, posee una buena inmunidad innata y puede desarrollar una respuesta inmunitaria adaptativa, que produce anticuerpos contra el coronavirus y desarrolla una respuesta inflamatoria capaz de destruir de forma rápida y eficiente al virus [4].

La inmunidad innata sirve como la primera línea de defensa antiviral y es esencial para generar inmunidad a

los virus. Las interacciones virus-huésped que involucran al SARS-CoV-2 simbolizan muchas de las que involucran a otros coronavirus, dada la homología de secuencia compartida entre ellos y los mecanismos conservados de la señalización de la inmunidad innata [4].

Las células linfoides innatas en la COVID-19: Un grupo celular denominado células linfoides innatas -las cuales son importantes mediadoras de la homeostasis y la patología inmunitaria- actúan como las primeras orquestadoras de la inmunidad innata, respondiendo a las señales derivadas del epitelio, expresando una serie de citocinas y receptores de la superficie celular que dan forma a las respuestas inmunitarias posteriores. Un estudio reciente, publicado en un repositorio de preimpresos, señala una drástica disminución de estas células en la circulación sanguínea de pacientes con la COVID-19 [4].

La irrupción del coronavirus puede generar daño al tejido: En algunos pacientes, el coronavirus se replicará y se propagará rápidamente antes de que la respuesta inmunitaria adaptativa lo controle. La razón de esta inmunidad ineficaz puede ser el resultado de una alta densidad viral o de la pérdida del control inmunológico sobre el virus por un sistema inmunológico debilitado, que genera respuestas débiles o tardías, permitiendo que el virus se propague de una célula a otra relativamente sin control, tal como sucede en las poblaciones vulnerables a la COVID-19, como personas de edad avanzada o inmunosuprimidas debido a otras enfermedades crónicas o por medicamentos [5].

La puerta de entrada del virus a la célula epitelial es la enzima convertidora de angiotensina (*Angiotensin-Converting Enzyme 2*, ACE2), la cual es un receptor de señalización celular que actúa como inhibidor de señales inflamatorias asociadas con cuatro sistemas reguladores: complemento, coagulación, sistema renina-angiotensina-aldosterona (*Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, RAAS) y sistema caliceína-cinina (*Renal Kallikrein Kinin System*, KKS) [5].

El SARS-CoV-2 y el SARS-CoV usan la serina proteasa transmembrana 2 (*Transmembrane Serine Protease 2*, TMPRSS2) para separar el receptor ACE2 de la membrana celular y activar la proteína S viral, luego fusiona ambos a la membrana e internaliza el virus dentro de la célula. La entrada del SARS-CoV-2 a las células afecta la función del receptor ACE2 y otros receptores asociados con la regulación de la presión arterial, el equilibrio de líquidos y electrolitos y la resistencia vascular sistémica, entre otros [5].

El receptor ACE2 defectuoso, por la invasión viral o enfermedades previas, conduce a concentraciones elevadas de angiotensinas, que activan los receptores de angiotensina en las superficies del endotelio, epitelio pulmonar, epitelio intestinal, células renales, etc. Concomitante a la hiperactivación de las señales proinflamatorias se produce la tormenta de citocinas, la cual genera una reacción exagerada de la respuesta inmunitaria [5].

Evasión de la detección innata por coronavirus: En el caso del coronavirus (virus ARN), la activación se inicia a través de la participación de los PAMP, como el ARN de cadena sencilla del SARS-CoV-2. Esta unión activa la producción de citocinas, como las del inicio de la respuesta inmunitaria, y los interferones de tipo I (IFN-I) que se consideran los más importantes para la defensa contra los virus [6,7].

Algunos estudios han demostrado que el SARS-CoV suprime la liberación de IFN-I *in vitro* e *in vivo* [6]. El SARS-CoV-2 probablemente logre un efecto similar, de hecho, los pacientes con COVID-19 severa muestran una significativa disminución de IFN-I en comparación con aquellos con COVID-19 leve y moderada [7].

Existen múltiples mecanismos de evasión para los coronavirus, con factores virales que antagonizan cada paso de la vía de activación, desde la detección de PRR y de la secreción de citocinas a la transducción de señales de IFN-I. El antagonismo de la inmunidad innata mediado por coronavirus comienza con evasión de la detección vía PRR [7].

En resumen, existe una profusión de mecanismos de evasión por parte de los coronavirus, con factores virales que antagonizan cada paso del camino desde la detección de PRR, la producción de citocinas y el inflammasoma NLRP3. Conocer estos mecanismos será de gran ayuda para la elaboración de esquemas terapéuticos que aminoren o controlen la enfermedad.

Tormenta de citocinas

La tormenta de citocinas se define como una reacción exagerada de la respuesta inmunitaria [8]. Sucede en varias enfermedades, generalmente causadas por agentes infecciosos (parásitos, bacterias, virus) y moléculas de peligro o daño, llamadas así porque rompen el equilibrio celular, es decir, la homeostasis [9]. En la piel se observan reacciones similares a la tormenta de citocinas en la alopecia areata y en la leishmaniasis [10,11].

Lamentablemente, la tormenta de citocinas, en lugar de defender y reparar, causa daño principalmente al tejido epitelial de los pulmones y otros epitelios como los del tracto intestinal, ocular, sanguíneo, etc. La tormenta de citocinas comienza con la respuesta inmunitaria innata o natural que responde a moléculas comunes de patógenos que, en el caso de los virus, son su mismo material genético, el ARN [9].

Los coronavirus infectan las células epiteliales pulmonares y los macrófagos alveolares para producir su progenie y liberar citocinas, principalmente IFN-I. Estas citocinas activan las células dendríticas (las directoras de la orquesta inmunológica) del epitelio, algunas de ellas infectadas, conduciendo a una tormenta de citocinas [8].

En las infecciones por coronavirus, las posibilidades de que el sistema inmunológico se des controle y produzca una tormenta de citocinas, con su respuesta inmunitaria exacerbada, es alta en los grupos vulnerables, causando muerte celular masiva en los pulmones, lo que resulta en infecciones severas, síndrome de dificultad respiratoria

aguda e incluso la muerte. Clínicamente, en estos pacientes los pulmones se llenan de líquido y no pueden oxigenarse, o desarrollan una sepsis generalizada con alta presión arterial que lleva a la muerte [8].

Existen algunas teorías relacionadas a la desestabilización de la respuesta inmunitaria y el subsecuente daño tisular. Algunos investigadores hablan de los guardianes del equilibrio inmunológico, controlado por una serie de moléculas producidas por las células epiteliales de los tegumentos, piel y mucosas. Estas moléculas son factores que controlan y regulan la homeostasis inmunológica. La infección de las células epiteliales por el coronavirus altera la fisiología del epitelio generando una respuesta inmunitaria desordenada y exacerbada, caracterizada por una tormenta de citocinas que causa daño tisular, que hoy conocemos como la COVID-19 [12].

Actualmente, se conoce que el inflammasoma NLRP3 pudiese estar involucrado en el inicio de la tormenta de citocinas. Este inflammasoma está en muchos tipos de células, incluyendo las asociadas con la inmunidad innata, como células epiteliales pulmonares, renales y cardíacas, entre otras. De hecho, las evidencias indican que el inflammasoma NLRP3 se activa en estas células en respuesta a la estimulación de la angiotensina II. La sobreactivación de este inflammasoma genera inmunopatología, al iniciar una secuencia de eventos que conducen a la amplificación de la respuesta del sistema inmunitario innato y la hiperactivación de los sistemas reguladores [13].

Los supertransmisores

Se ha observado que ciertos grupos de individuos infectados por el coronavirus se comportan como supertransmisores (también llamados superpropagadores, supercontagiadores o superdifusores) de la COVID-19. Se han detectado varios eventos con supertransmisores (EST) en sitios cerrados como dormitorios, asilos, locales de música, mataderos, barcos, iglesias, restaurantes, hospitales, prisiones, etc. [14].

Un supertransmisor es un individuo inusualmente contagioso que ha sido infectado por patógenos que causan enfermedades. En el contexto del coronavirus, los investigadores no han determinado la cantidad de infecciones que alguien debe causar para ser calificado como un supertransmisor, pero en términos generales supera ampliamente a las dos o tres personas que los investigadores inicialmente determinaron que el paciente infectado promedio podría infectar [14] (Figura 1).

Uno de los ejemplos más emblemático es el del predicador de 70 años que regresó a Punjab, India, desde Italia, donde participó en una gran reunión para celebrar un evento de seis días denominado Holla Mohalla, el cual atraía a 10.000 personas cada día. Murió en la India y fue diagnosticado positivo por coronavirus después de su muerte; 19 familiares dieron positivos, aislaron a 500 personas y confinaron en cuarentena a 40.000 personas en 20 aldeas [15].

Otras enfermedades infecciosas, como malaria,

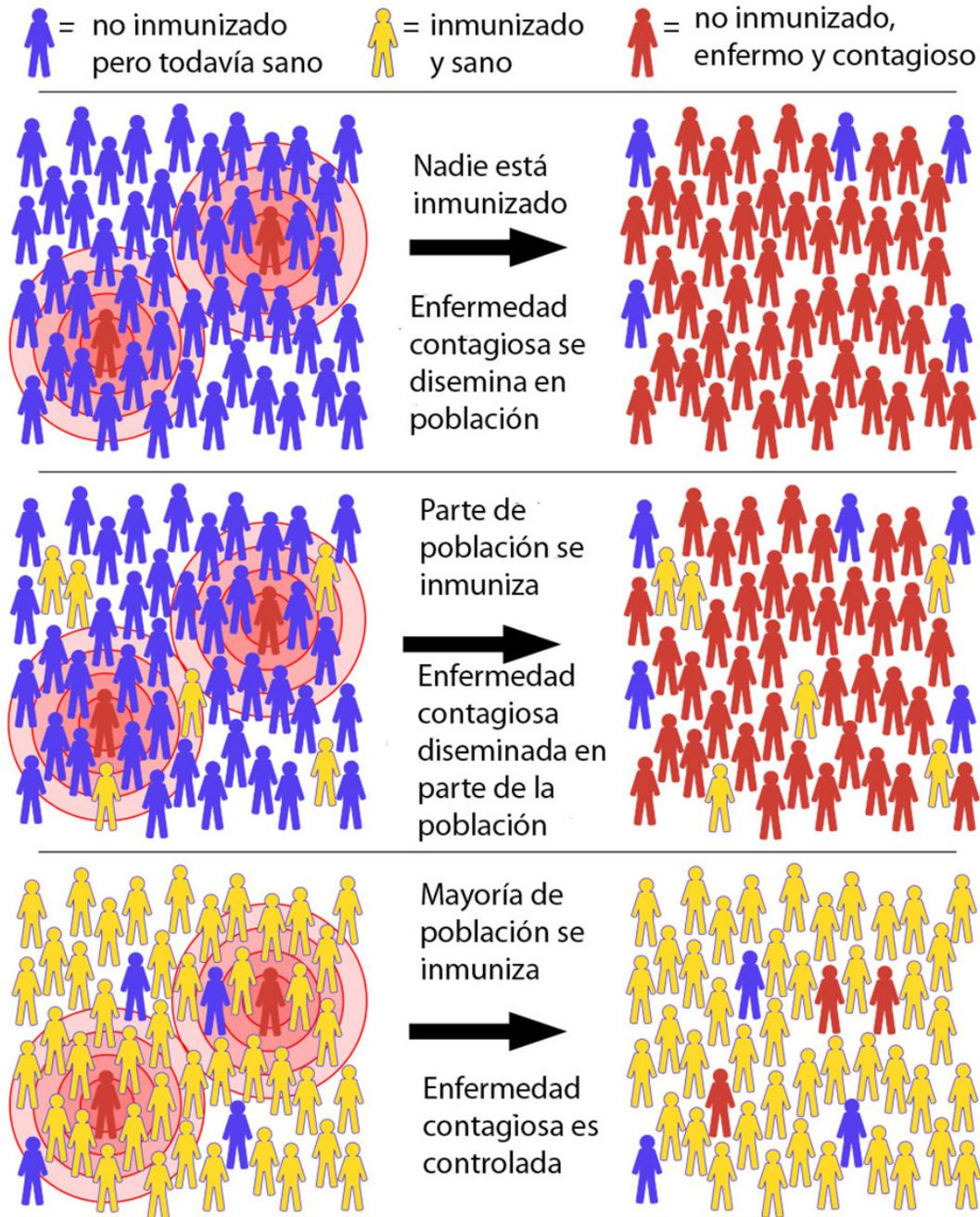


Figura 1. Cómo se propaga una infección en una comunidad con individuos inmunizados y no inmunizados. El cuadro superior muestra un brote en una comunidad en la que algunas personas están enfermas (en rojo) y el resto están sanos, pero no inmunizados (en azul); la enfermedad se extiende libremente entre la población. El cuadro central muestra la misma población en la que un pequeño número ha sido vacunado (en amarillo); los inmunizados no se ven afectados por la enfermedad, pero los demás sí. En el cuadro inferior, una gran parte de la población ha sido inmunizada, lo que impide la propagación de la enfermedad significativamente, incluso a personas no inmunizadas. Imagen de Wikipedia. Uso libre bajo licencia CC BY-SA 4.0.

tuberculosis, influenza y ébola también han demostrado la presencia de eventos de supertransmisores. El SARS-CoV-2 y los otros coronavirus, como el del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) y el síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV), parecen especialmente propensos a infectar selectivamente a ciertos grupos de personas estrechamente conectadas, mientras evitan a otros grupos [16].

A pesar de no contar todavía con suficiente información epidemiológica acerca de la COVID-19, los distintos informes de eventos con EST permiten identificar algunos de los posibles factores asociados a estos procesos. Los factores específicos de los patógenos incluyen, entre otros, sitios de unión, persistencia ambiental, virulencia y dosis infecciosa. El monitoreo de la adaptación genética, tanto por secuenciación del genoma completo como por investigación

epidemiológica, determinará si la transmisibilidad del SARS-CoV-2 está evolucionando y si las variantes del virus se transmiten más eficientemente [16].

Una explicación a la ausencia de inmunidad colectiva o de rebaño en la COVID-19 está en un estudio preimpreso, que utiliza modelos matemáticos para señalar, entre otras cosas, que la presencia de supertransmisores genera una infección en racimos tan rápida y vigorosa que agota a toda la población de personas susceptibles a la COVID-19; es decir, el brote en racimo tiene tantos EST que no permite que la mayoría de los infectados recuperen su control inmunológico y desarrollen anticuerpos. Así, la densidad de personas inmunizadas siempre estará por debajo del 60-70% necesario para desarrollar la inmunidad de grupo [17].

Los factores del huésped incluyen la duración y ubicación de la infección, carga viral y sintomatología. Todos los EST de SARS-CoV fueron personas sintomáticas. El potencial y el alcance de la transmisión de la COVID-19 a partir de personas infectadas asintomáticas aún no se han caracterizado completamente. Se requiere un análisis epidemiológico para comprender la proporción de transmisión de la COVID-19 que ocurre antes del inicio de los síntomas, conocer si los niños son transmisores efectivos e identificar los factores del huésped que podrían estar asociados con una mayor infectividad [17].

Un estudio *in silico* para determinar si hay genes que favorecen la defensa de los humanos frente al coronavirus, o por el contrario genes que favorecen la enfermedad, permitió identificar dos subtipos de genes. Queda por demostrar que los EST tengan el gen que favorece la infección, para poder identificarlos y controlarlos [16].

Los factores ambientales incluyen la densidad de población, así como la disponibilidad y el uso de la prevención de infecciones y medidas de control en establecimientos de salud. La transmisión rápida de persona a persona de la COVID-19 parece haber ocurrido en entornos cerrados y mal ventilados, incluidos gimnasios, bares, restaurantes y hospitales. El SARS-CoV-2 está presente en las heces, por lo que es necesario garantizar la limpieza de los inodoros y otras superficies potencialmente contaminadas, y es posible que se deban implementar medidas efectivas de descontaminación y el estricto cumplimiento de la higiene ambiental, que son pertinentes para la prevención y el control de la transmisión, incluidos los EST [18,19].

Los factores asociados con el comportamiento social incluyen la higiene personal, costumbres sociales, conducta en la búsqueda de centros de salud y el cumplimiento de las normas de salud pública. El riesgo para los EST varía ampliamente según el contexto cultural y socioeconómico. La subestimación del riesgo en los centros de salud puede generar transmisiones prolongadas. Para el control de la COVID-19 se necesitan normas de comportamiento social para que la población en general se lave las manos, cubra la boca al toser y minimice la exposición de los demás, así como un control riguroso que evite las infecciones de los trabajadores de la salud [16].

Los factores asociados con la capacidad de respuesta

incluyen la implementación oportuna y efectiva de medidas de prevención y control dentro de la comunidad y en los entornos de atención médica. Debido a que la demora del diagnóstico es la causa más común de EST, la puntualidad es crítica para prevenir o limitar su extensión. La identificación y aislamiento rápido de los casos reducirá la transmisión. El aislamiento efectivo de estos últimos y el rastreo de contactos podrían ser suficientes para controlar un grupo con la COVID-19, pero la probabilidad de control disminuirá con los retrasos en el aislamiento del paciente desde el inicio de los síntomas [20].

El continente americano es la región del mundo que concentra actualmente la mayor cantidad de contagios y muertes desde que la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la pandemia de la COVID-19 a mediados de marzo 2020. La evidencia de los EST ha llevado a los investigadores a apuntar a estos como los responsables de gran parte de las infecciones causadas por el SARS-CoV-2. El análisis sugiere que si se reducen los EST la tasa de crecimiento de las infecciones se detendrá rápidamente [20].

En Venezuela, el aislamiento del país en los últimos años ralentizó la entrada de la COVID-19. Los primeros casos entraron por vía aérea a Caracas en abril del 2020 provenientes de Europa. En mayo-junio del mismo año comenzaron a aparecer brotes en los estados fronterizos de Apure, Táchira y Zulia. Los brotes en racimo detectados en una escuela de béisbol en la Isla de Margarita (abril) y en el mercado de las pulgas de Maracaibo (mayo) poseen las características de ser causados por EST. El gobierno venezolano aplicó una flexibilización de la cuarentena a partir del 8 de junio, en plena fase exponencial de crecimiento de los casos con coronavirus activo, la cual se tradujo en un aumento de infectados y aparición de nuevos brotes en zonas urbanas del país.

Informes recientes indican que aproximadamente seis de cada 10 casos notificados en Londres son causados por una nueva variante, conocida como variante VUI-202012/01 del linaje B.1.1.7, la cual presentó por lo menos 17 mutaciones, según un análisis genético [21]. Algunas están en el tramo del genoma con las instrucciones para la proteína S del virus, que se une a las células epiteliales humanas y permite que el virus las infecte. Las principales vacunas se diseñaron para enseñar al sistema inmunológico a producir anticuerpos que puedan reconocer y bloquear las proteínas S. La variante parece ser más transmisible, y en ese caso podrían manifestarse EST. No existen evidencias todavía de manifestaciones más graves de la enfermedad o que pudiese afectar el éxito de los programas de vacunación que recién se inician. Sin embargo, OMS recomienda redoblar la vigilancia, tanto en términos de despistaje molecular de las infecciones como de las variantes genómicas circulantes en cada país [22].

Memoria inmunológica

Los coronavirus, como agentes invasores, recién

comienzan a infectar a los humanos. Ellos están cargados de destrezas para evadir nuestra respuesta inmunitaria. Para eludir este invasor, los humanos desarrollamos medicamentos y vacunas. Copiando y tomando de la naturaleza, y utilizando tecnología, incorporamos antibióticos, anticuerpos y muchas más herramientas en la búsqueda de una bala mágica que anule a los patógenos.

¿Cómo participan los linfocitos B?: Una vez que un ser humano está expuesto al coronavirus, ya sea por infección natural o por una vacuna, las interacciones entre los antígenos virales y los anticuerpos, en las superficies de los linfocitos B, activan la división celular específica contra el coronavirus, el cambio del tipo de anticuerpo, la maduración celular y la permanencia celular en los epitelios y endotelios [23].

La mayoría de las personas saludables que se infectan generan memoria inmunológica dada por los linfocitos B de memoria, los cuales producen anticuerpos y cooperan con los linfocitos T para dirigir una respuesta efectora que elimine al virus. Después de iniciar la respuesta inmunitaria contra el virus, el sistema inmunológico del individuo sano generalmente lo protege contra futuras exposiciones al coronavirus y puede generar anticuerpos para la protección pasiva en pacientes sin tratamiento previo, denominados anticuerpos de pacientes convalecientes [23].

Aumento de anticuerpos en la COVID-19: Es importante señalar que además de esos anticuerpos protectores, los humanos aprendieron cómo generarlos en el laboratorio y los usan para diversas funciones, por ejemplo, en las pruebas serológicas que permiten identificar al coronavirus causal de la COVID-19 [24].

Pero ¿qué se sabe de estos anticuerpos en la COVID-19? En uno de los primeros trabajos realizados durante la pandemia, un grupo de investigadores chinos observó un aumento de la respuesta IgG que está estrechamente asociado con la gravedad de la enfermedad [24]. Otro estudio mostró que menos del 40% de los pacientes manifestaban la presencia de anticuerpos totales (IgM + IgG) en los primeros siete días de la enfermedad, los cuales aumentaron rápidamente al 100% para el día 15 después del inicio de la misma [25]. Este aumento de anticuerpos totales se asoció con un curso clínico severo en pacientes con la COVID-19, el cual fue significativamente más rápido que el aumento de IgM e IgG. Un tercer artículo demostró que dentro de los 19 días después del inicio de los síntomas, en el 100% de los pacientes se detectó IgG antiviral [26]. Estos estudios y otros más indican que la activación y proliferación de linfocitos B las células productoras de anticuerpos en pacientes con la COVID-19, especialmente en casos severos, se correlacionan con un pobre resultado clínico y baja supervivencia.

Con respecto a las personas asintomáticas con la COVID-19, un estudio comparó grupos de pacientes sintomáticos con individuos asintomáticos, demostrando que los asintomáticos tenían concentraciones de

anticuerpos mucho más bajas. El seguimiento señaló que aproximadamente el 40% de las personas asintomáticas no tenían anticuerpos detectables después de 8 semanas. Estos resultados sugieren que los anticuerpos contra el SARS-CoV-2 no perduran mucho tiempo. Pero esto no excluye la existencia de linfocitos T y B de memoria, capaces de resurgir de sus estados latentes para proteger contra una reinfección [27].

Amplificación de la infección dependiente de anticuerpos en la COVID-19: La amplificación de la infección dependiente de anticuerpos (ADE) de las enfermedades virales es un fenómeno en el cual los anticuerpos neutralizantes preexistentes, a ciertas concentraciones, facilitan la entrada y replicación del virus, lo cual se ha observado en varias enfermedades como Ébola, dengue y MERS [28]. Estos resultados respaldan la relación entre el aumento de anticuerpos y el mal curso de la COVID-19. Sin embargo, la respuesta inflamatoria mediada por ADE y la asociación de anticuerpos preexistentes con la progresión y la gravedad de la enfermedad en la COVID-19 requieren más investigación.

Terapia con plasma de pacientes convalecientes: El plasma de pacientes convalecientes que se han recuperado de la COVID-19 se puede utilizar como terapia para pacientes con la misma enfermedad, sin eventos adversos severos. Una posible explicación para la eficacia de esta terapia es que los anticuerpos presentes en el plasma de convalecientes pueden inhibir la viremia. De hecho, varios estudios han mostrado tasas de mortalidad más bajas para los pacientes tratados con plasma de convalecientes que aquellos que no recibieron esta terapia. El principal inconveniente, a pesar de su rápida disponibilidad, es el despliegue necesario para obtener grandes volúmenes de infusión y algunos eventos adversos para transfusiones de plasma, los cuales deben vigilarse cuidadosamente [29].

Vacunas ARN mensajero contra el SARS-CoV-2

Las buenas noticias a finales del año 2020 son las certificaciones y primeras aplicaciones de dos vacunas, la de Pfizer/BioNTech y la de Moderna, ambas desarrolladas con una nueva tecnología genética y una proteína de la espícula viral, especialmente diseñada por el grupo dirigido por Barney Graham, del Centro de Investigación de Vacunas del Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas, parte del Instituto Nacional de Higiene de los Estados Unidos de América (*National Institute of Hygiene, NIH*) [30].

El trabajo para convertir un ARN mensajero (ARNm) en una vacuna, que al inyectarla pondría a las células del receptor a producir proteínas dirigidas a eliminar un microorganismo específico, fue el sueño de casi tres décadas: convertir células en fábricas de proteínas a la medida. Las tres décadas fueron de mucho trabajo que venció escollos como: la incredulidad del mundo para el otorgamiento del financiamiento científico, la fragilidad del ARNm, el

control de la fuerte respuesta inflamatoria que generan los ARNm nativos y la búsqueda de vehículos apropiados para transportar y consignar el ARNm a las células del huésped [30].

En 2005, Katalin Kariko y Drew Weissman descubrieron una forma de estabilizar el ARNm químicamente, sustituyendo nucleótidos para que no desencadenara la respuesta inflamatoria. En 2016, Ugur Sahin y colegas de BioNTech desarrollaron una nanopartícula para utilizarla como vehículo. Melissa Moore y su grupo en Moderna, también desarrollaron liposomas como vehículos para consignar el ARNm viral estabilizado [30].

El principio de ambas vacunas es consignar el ARNm viral estabilizado a una célula específica del huésped que lo incorporaría en su maquinaria genética para producir numerosas copias de la proteína de la espícula. Luego, estas proteínas serían fagocitadas por células dendríticas o macrófagos y los antígenos presentados a linfocitos T CD4, que luego cooperarían con linfocitos T citotóxicos y linfocitos B productores de anticuerpos, ambos activados para eliminar el SARS-CoV-2 [30].

Agradecimientos

La presente revisión fue apoyada por el Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico (CDCH) de la Universidad Central de Venezuela.

Conflicto de intereses

Los autores manifiestan no tener conflictos de interés.

Referencias

1. Epidemia de viruela en Tenochtitlán. Wikipedia, la enciclopedia libre. Disponible en: https://es.wikipedia.org/wiki/Epidemia_de_viruela_en_Tenochtitlán. Acceso 25 de diciembre 2020.
2. Janeway CA. Approaching the asymptote? Evolution and revolution in immunology. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 1989; 54:1-13. Doi: <https://doi.org/10.1101/SQB.1989.054.01.003>
3. Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: A molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL- β . *Mol Cell.* 2002; 10:417-26. Doi: [https://doi.org/10.1016/s1097-2765\(02\)00599-3](https://doi.org/10.1016/s1097-2765(02)00599-3)
4. García M, Kokkinou E, Carrasco García A, Parrot T, Palma Medina LM, Maleki KT, *et al.* Innate lymphoid cell composition associates with COVID-19 disease severity 2 3. medRxiv. 2020; Posted October 14, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1101/2020.10.13.20211367>
5. Kuba K, Imai Y, Penninger JM. Angiotensin-converting enzyme 2 in lung diseases. *Curr Opin Pharmacol.* 2006; 6:271-6. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.coph.2006.03.001>
6. Cameron MJ, Kelvin AA, Leon AJ, Cameron CM, Ran L, Xu L, *et al.* Lack of innate interferon responses during SARS Coronavirus infection in a vaccination and reinfection ferret model. *PLoS ONE.* 2012; 7:e45842. Doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045842>
7. Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, Corneau A, Boussier J, Smith N, *et al.* Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science.* 2020; 369:718-24. Doi: <https://doi.org/10.1126/science.abc6027>
8. Tisoncik JR, Korth MJ, Simmons CP, Farrar J, Martin TR, Katze MG. Into the eye of the cytokine storm. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2012; 76:16-32. Doi: <https://doi.org/10.1128/MMBR.05015-11>
9. Tang D, Kang R, Coyne CB, Zeh HJ, Lotze MT. PAMPs and DAMPs: signal 0s that spur autophagy and immunity. *Immunol Rev.* 2012; 249:158-75. Doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2012.01146.x>
10. Paus R, Bulfone-Paus S, Bertolini M. Hair follicle immune privilege revisited: the key to Alopecia Areata management. *J Investig Dermatology Symp Proc.* 2018; 19:S12-7. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jisp.2017.10.014>
11. Tapia FJ, Cáceres-Dittmar G, Sánchez MA. Inadequate epidermal homing leads to tissue damage in human cutaneous leishmaniasis. *Immunol Today.* 1994; 15:160-5. Doi: [https://doi.org/10.1016/0167-5699\(94\)90312-3](https://doi.org/10.1016/0167-5699(94)90312-3)
12. Tapia FJ, Rodríguez OL. The guardians of the skin immune system. *Int J Clin Dermatology Res.* 2016; 4(1e):1. Doi: <http://dx.doi.org/10.19070/2332-2977-160004e>
13. Sun NN, Yu CH, Pan MX, Zhang Y, Zheng BJ, Yang QJ, *et al.* Mir-21 mediates the inhibitory effect of Ang (1-7) on AngII-induced NLRP3 inflammasome activation by targeting Spry1 in lung fibroblasts. *Sci Rep.* 2017; 7:1-11. Doi: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-13305-3>
14. Shen Z, Ning F, Zhou W, He X, Lin C, Chin DP, *et al.* Superspreading SARS events, Beijing, 2003. *Emerg Infect Dis.* 2004; 10:256-60. Doi: <https://doi.org/10.3201/eid1002.030732>
15. Kumar S, Jha S, Rai S. Significance of super spreader events in COVID-19. *Indian J Public Health.* 2020; 64:139. Doi: https://doi.org/10.4103/ijph.IJPH_495_20
16. Frieden TR, Lee CT. Identifying and interrupting superspreading events-implications for control of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *Emerg Infect Dis.* 2020; 26:1059-66. Doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.03>
17. Gabriela M, Gomes M, Aguas R, Corder RM, King JG, Langwig KE, *et al.* Individual variation in susceptibility or exposure to SARS-CoV-2 lowers the 2 herd immunity threshold. medRxiv. 2020; Posted May 21, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.27.20081893>
18. Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission.

- Gastroenterology. 2020; 158:1518-9. Doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.054>
19. Ong SWX, Tan YK, Chia PY, Lee TH, Ng OT, Wong MSY, *et al.* Air, surface environmental, and personal protective equipment contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) from a symptomatic patient. *JAMA*. 2020; 323:1610-2. Doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3227>
 20. Lloyd-Smith JO, Schreiber SJ, Kopp PE, Getz WM. Superspreading and the effect of individual variation on disease emergence. *Nature*. 2005; 438:355-9. Doi: <https://doi.org/10.1038/nature04153>
 21. Rambaut A, Loman N, Pybus O, Barclay W, Barrett J, Carabelli A, *et al.* Preliminary genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in the UK defined by a novel set of spike mutations. *Virological.org*. 2020; Posted December 18, 2020. Disponible en: <https://virological.org/t/preliminary-genomic-characterisation-of-an-emergent-sars-cov-2-lineage-in-the-uk-defined-by-a-novel-set-of-spike-mutations/563> Acceso 23 de diciembre 2020.
 22. World Health Organization. WHO supports European countries' response to new virus variant. *Disease Outbreak News*. 2020; Posted December 22, 2020. Disponible en: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/news/news/2020/12/who-supports-european-countries-response-to-new-virus-variant> Acceso 24 de diciembre 2020.
 23. Casadevall A, Pirofski LA. The convalescent sera option for containing COVID-1. *J Clin Invest*. 2020; 130:1545-8. Doi: <https://doi.org/10.1172/JCI138003>
 24. Zhang B, Zhou X, Zhu C, Feng F, Qiu Y, Feng J, *et al.* Immune phenotyping based on neutrophil-to-lymphocyte ratio and IgG predicts disease severity and outcome for patients with COVID-19. *medRxiv*. 2020; Posted March 16, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.12.20035048>
 25. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, *et al.* Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with novel Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2020; 71:2027-34. Doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa344>
 26. Long QX, Liu BZ, Deng HJ, Wu GC, Deng K, Chen YK, *et al.* Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med*. 2020; 26:845-8. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0897-1>
 27. Long QX, Tang XJ, Shi QL, Li Q, Deng HJ, Yuan J, *et al.* Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med*. 2020; 26:1200-4. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0965-6>
 28. Katzelnick LC, Gresh L, Halloran ME, Mercado JC, Kuan G, Gordon A, *et al.* Antibody-dependent enhancement of severe dengue disease in humans. *Science*. 2017; 358:929-32. Doi: <https://doi.org/10.1126/science.aan6836>
 29. Chen L, Xiong J, Bao L, Shi Y. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19 [Internet]. *Lancet Infect Dis*. 2020; 20:398-400. Doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30141-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30141-9)
 30. Johnson CY. How the leading coronavirus vaccines made it to the finish line. *The Washington Post*. 2020; Posted December 6, 2020. Disponible en: <https://www.washingtonpost.com/health/2020/12/06/covid-vaccine-messenger-rna/> Acceso 25 de diciembre 2020.

Félix J. Tapia: Biólogo de Concordia University, Montreal, Canadá, e inmunólogo de la Universidad de Londres, Reino Unido. Profesor Titular de la Universidad Central de Venezuela (UCV) y jefe del Laboratorio de Biología Molecular, Instituto de Biomedicina "Dr. Jacinto Convit" (UCV). Su área de estudio es la inmunología de la piel, con énfasis en leishmaniasis cutánea. Ha publicado más de 100 artículos en revistas científicas y capítulos en libros.



Algunas de sus distinciones son: Miembro Honorario de la Sociedad Venezolana de Dermatología (1993); Premio Fundación Empresas Polar "Lorenzo Mendoza Fleury" en 2005; Premio "Voz de la Ciencia 2019" del Instituto de Investigaciones Biomédicas e Incubadora Venezolana de la Ciencia. Es Miembro de la Academia de Ciencias de América Latina (ACAL, 2018). Además, ha sido miembro de comités editoriales de varias revistas científicas y activo en el ciberespacio con publicaciones en varios blogs.

Orquídea L. Rodríguez: Bioanalista de la Universidad Central de Venezuela (UCV). Investigadora y profesora instructor del Laboratorio de Biología Molecular y Laboratorio de Biología Celular del Instituto de Biomedicina "Dr. Jacinto Convit" (UCV). Su área de estudio es la inmunología de la piel, con énfasis en leishmaniasis cutánea. Su investigación involucra metodologías en inmunología, citometría de flujo, parasitología y biología molecular en enfermedades infecciosas. Su proyecto actual es la evaluación de subpoblaciones de células dendríticas en la piel de pacientes con leishmaniasis cutánea y análisis morfológico de lesiones cutáneas. Es miembro de varias sociedades científicas, entre ellas, Sociedad Parasitológica Venezolana, Sociedad Venezolana de Microbiología y Asociación Venezolana para el Avance de la Ciencia (ASOVAC).

