

La inmunidad adaptativa celular citotóxica como arma de doble filo contra el SARS-CoV2: ¿su bloqueo una nueva diana en el tratamiento de la Covid grave?

Doello González K 1, Mesas Hernández C 2, Amezcua Hernández V 1.

1 Medical Oncology Service, University Hospital Virgen de las Nieves, Granada, Spain.

2 Institute of Biopathology and Regenerative Medicine (IBIMER), Center of Biomedical Research (CIBM), University of Granada, Granada, Spain.

*Corresponding author: Kevin Doello González, Medical Oncology Service, University Hospital Virgen de las Nieves, Granada, Spain. email: kevindoello@gmail.com

Es de sobra sabido que la infección por SARS-CoV2 presenta dos fases: una fase pulmonar en la que el virus se replica en las neumocitos alveolares y células endoteliales y en la que predomina el angioedema pulmonar provocado por la bradiquinina y otros mediadores inflamatorios; y una fase inflamatoria en la que se produce el reclutamiento de células inmunes a esos territorios y que explican el gran empeoramiento de algunos pacientes tras el día 7 de infección. En estos últimos meses se ha postulado que esa fase inflamatoria es consecuencia de un síndrome de activación macrofágica que lleva a una hiperproducción de IL-1 e IL-6 y con ello el daño pulmonar asociado o de otras estructuras como el miocardio o el sistema nervioso central. Sin embargo, tanto el inhibidor de la interleuquina 6 conocido como Tocilizumab como el de la IL-1, conocido como Anakinra no presentan ensayos clínicos con resultados positivos que avalen su uso. Es por esta y otras razones que expondré a continuación que consideramos que el modelo del síndrome de liberación de citoquinas y activación macrofágica es erróneo y sólo explica de forma muy somera los eventos clínicos presentados por los pacientes aquejados de la Covid grave.

El SARS-CoV2 infecta células endoteliales y

neumocitos alveolares debido a la presencia en estos de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) que utilizan como receptor para su internalización (1). Esto explica por qué sobre todo el órgano diana de esta infección es el pulmón, pero también existen manifestaciones como el neurocovid, que se asocia a una vasculitis hipocomplementémica, o la miocarditis aguda, que también podría asociarse a un daño endotelial severo (2).

Como bien es sabido, la inmunidad se compone de tres grandes pilares: la inmunidad innata o inflamatoria, la inmunidad adaptativa celular y la inmunidad adaptativa humoral. La primera aparece forma instantánea en el momento de la infección y se compone de neutrófilos, macrófagos, células dendríticas, el sistema citotóxico del complemento (del que hablaremos más adelante) y se asocia a citoquinas inflamatorias como la IL-1 y la IL-6 producidas por el inflamasoma. Por el contrario, la inmunidad adaptativa requiere un proceso de reconocimiento antigénico y de adiestramiento de días o semanas. A cambio de ello deja memoria inmunológica. La inmunidad celular se basa en la aparición de células Th1 que adiestran a linfocitos CD8 citotóxicos que destruyen células infectadas por patógenos. La interleuquina 12 juega un

papel fundamental en la activación de esta inmunidad. Asimismo un elemento secundario, pero que favorece la citotoxicidad del linfocito CD8 citotóxico es el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) que actuaría como potenciador de su citotoxicidad. Esta inmunidad aparece a los siete días aproximadamente de los síntomas de la infección. La inmunidad adaptativa humoral tarda algo más en aparecer y se basa en la síntesis de anticuerpos neutralizantes. La IgG, que garantiza la inmunidad comienza a aparecer de forma significativa a los 10 días para tener un pico a los 21 días de síntomas de la infección. Esta inmunidad, mediada por linfocitos Th2, linfocitos B y células plasmáticas, es mucho más limpia que la inmunidad adaptativa celular ya que no implica la destrucción de la célula hospedadora para controlar la infección (3).

A continuación, expondremos los argumentos que nos llevan a pensar que la Covid grave y sus manifestaciones de la fase conocida como inflamatoria podrían corresponderse con la respuesta inmune adaptativa citotóxica y no con fenómenos hiperinflamatorios innatos relacionados con el inflammasoma celular.

- Algo tan simple como que la inmunidad adaptativa celular destruye la célula huésped. En una infección severa produciría la lesión del órgano afecto por el germen a controlar debido a la respuesta citotóxica mediada por linfocitos CD8. Esto afectaría al alveolo pulmonar, ocasionando distrés respiratorio; al endotelio cerebral, ocasionando neurocovid; y al endotelio miocárdico, ocasionando miocarditis. De hecho, este daño endotelial por destrucción inmunomediada explicaría los fenómenos trombóticos acontecidos en los pacientes con Covid.

- La aparición de los efectos llamados hiperinflamatorios se da al séptimo día de síntomas, lo cual cronológicamente se corresponde con la aparición de la inmunidad adaptativa celular.

- La vacuna actualmente administrada en nuestra experiencia (vacuna de Pfizer-BioNTech) no se asocia a la aparición de fenómenos autoinmunes o proinflamatorios, por lo que la inmunidad humoral no explicaría estos fenómenos en la Covid grave. De hecho, la incidencia de Covid grave en los pacientes del estudio es significativamente menor en los vacunados, indicando que el adiestramiento de la respuesta linfocitaria hacia Th2 en lugar de hacia Th1 parece proteger de la Covid grave (4).

- Como ya hemos comentado, no existen ensayos clínicos positivos que avalen el empleo de Tocilizumab o Anakinra en los pacientes afectados de Covid grave y distrés respiratorio, lo que podría indicar que la vía de la hiperinflamación y la activación macrofágica sea más bien secundaria en la Covid grave. De hecho, estudios recientes no relacionan el distrés respiratorio con los niveles de IL-6 (5). Sin ir más lejos, en nuestra experiencia individual, los niveles de IL-6 en un paciente con una sepsis bacteriana son muy superiores a los de un paciente con Covid19 (40-600 vs superiores a 5000 en la sepsis bacteriana). El Baricitinib, sin embargo, ha presentado resultados positivos en términos de supervivencia dado que inhibe la enzima JAK que se encuentra en relación con la función linfocitaria (6).

- Los únicos fármacos que han demostrado aumento de la supervivencia han sido los corticoides a dosis elevadas (Dexametasona y pulsos de Metilprednisolona). Casualmente estos fármacos actúan como inmunosupresores a nivel celular (7).

- En los estudios con pacientes reumatológicos en diferentes tratamientos, los que ingresan menos de forma significativa son los que tienen fármacos anti-TNF alfa como el Infliximab o el Adalimumab (8), que de algún modo modularían a la baja la respuesta CD8 citotóxica y también la citotoxicidad mediada por células NK.

- A continuación, comentaremos algunas observaciones individuales clínicas no publicadas y que provienen de la experiencia clínica, que podrían ayudar a apoyar estos datos.

- o En estudios a gran escala el grupo sanguíneo A o AB se han asociado a una mayor incidencia de Covid grave en torno al 50% más. Es cierto que hay estudios que lo relacionaría con la mayor incidencia de trombosis por estar las trombofilias asociadas al grupo sanguíneo A. Sin embargo, en observaciones individuales creemos que podría estar relacionado con que el grupo sanguíneo A haría mayor inmunidad celular que el grupo O. Hemos observado una incidencia mayor de personas sin inmunidad humoral tras pasar la Covid en el grupo A que el O.

- o De todos los pacientes Covid que hemos tenido, uno de ellos desarrolló una miocarditis aguda y tenía cáncer de pulmón metastásico politratado. Se le trató con interferón beta y a los 3 días pudo ser dado de alta a domicilio cuando la mortalidad en este tipo de pacientes ingresados ronda el 80%.

- o De todos los pacientes que hemos tenido el paciente con un proceso neumónico más grave y extenso determinado por imágenes de TAC ha sido el que se encontraba en tratamiento para un cáncer renal metastásico con inmunoterapia con Nivolumab, un fármaco anti PD- 1 que activa la respuesta citotóxica de los linfocitos CD8.

- o La mortalidad de los pacientes aquejados por cáncer metastásico ingresados es de un 80%. A pesar de introducir heparina a dosis intermedias sigue siendo la mortalidad muy elevada. Lo que diferencia a estos pacientes del resto a parte de su mayor inmunosupresión es la presencia de niveles anormalmente elevados de TNF-alfa que harían que las respuestas citotóxicas fueran mucho más intensas. Por todos estos motivos creemos que los

fenómenos de gravedad acontecidos en la fase inflamatoria como el distrés respiratorio refractario, los fenómenos trombóticos, el neurocovid o la miocarditis se deben a la excesiva citotoxicidad mediada por linfocitos CD8, pero también por otros elementos como el sistema del complemento o las células NK, que destruirían células afectadas por el virus. Por estos motivos proponemos las siguientes pautas que podrían tenerse en consideración en el tratamiento de la Covid grave:

- El empleo de interferón beta a una dosis de 250mcg cada 48 horas debería utilizarse en todo caso tanto en fase pulmonar como hiperinflamatoria. El interferón beta no es un inmunoestimulador, sino un inmunosupresor celular utilizado en el tratamiento de la esclerosis múltiple.

- El empleo de fármacos que bloqueen la diferenciación de linfocitos Th1 como los inhibidores de la IL-12 (Ustekinumab) que es utilizado en el tratamiento de la psoriasis y la artritis reumatoide.

- El empleo de fármacos inhibidores del TNF-alfa que ayuden a atenuar la respuesta citotóxica como el Infliximab o el Adalimumab.

- La utilización de inhibidores del complemento como el Eculizumab en aquellos casos en los que se sospeche un daño endotelial como en el neurocovid o la miocarditis.

Por tanto, en el tratamiento de la Covid grave si se trata de una neumonía grave hiperinflamatoria propondríamos la utilización de INF-beta + Ustekinumab/anti-TNF-alfa mientras que si se trata de un fenómeno como la miocarditis o el neurocovid a esto anterior propondríamos la adición de Eculizumab.

Todo esto debe ser contrastado con la práctica clínica, aunque consideramos que podría ser un más que lógico punto de partida en el tratamiento de la Covid grave que aún

sigue presentando una elevada mortalidad.

Referencias

1. Amirfakhryan H, Safari F. Outbreak of SARS-CoV2: Pathogenesis of infection and cardiovascular involvement. *Hellenic J Cardiol.* 2020 Jun 6;S1109-9666(20)30096-8. doi: 10.1016/j.hjc.2020.05.007. Epub ahead of print. PMID: 32522617; PMCID: PMC7275139.

2. Hanafi R, Roger PA, Perin B, Kuchcinski G, Deleval N, Dallery F, Michel D, Hacein-Bey L, Pruvo JP, Outteryck O, Constans JM. COVID-19 Neurologic Complication with CNS Vasculitis-Like Pattern. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2020 Aug;41(8):1384-1387. doi: 10.3174/ajnr.A6651. Epub 2020 Jun 18. PMID: 32554425; PMCID: PMC7658880.

3. Colvin BL, Thomson AW. Chemokines, their receptors, and transplant outcome. *Transplantation.* 2002 Jul 27;74(2):149-55. doi: 10.1097/00007890-200207270-00001. PMID: 12151723.

4. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, Perez JL, Pérez Marc G, Moreira ED, Zerbini C, Bailey R, Swanson KA, Roychoudhury S, Koury K, Li P, Kalina WV, Cooper D, Frenck RW Jr, Hammitt LL, Türeci Ö, Nell H, Schaefer A, Ünal S, Tresnan DB, Mather S, Dormitzer PR, Şahin U, Jansen KU, Gruber WC; C4591001 Clinical Trial Group. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2020 Dec 31;383(27):2603-2615. doi: 10.1056/NEJMoa2034577. Epub 2020 Dec 10. PMID: 33301246; PMCID: PMC7745181.

5. Sinha P, Matthay MA, Calfee CS. Is a "Cytokine Storm" Relevant to COVID-19? *JAMA Intern Med.* 2020 Sep 1;180(9):1152-1154. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.3313. PMID: 32602883.

6. Jorgensen SCJ, Tse CLY, Burry L, Dresser LD. Baricitinib: A Review of Pharmacology, Safety, and Emerging Clinical Experience in

COVID-19. *Pharmacotherapy.* 2020 Aug;40(8):843-856. doi: 10.1002/phar.2438. Epub 2020 Jul 27. PMID: 32542785; PMCID: PMC7323235.

7. Wilkinson E. RECOVERY trial: the UK covid-19 study resetting expectations for clinical trials. *BMJ.* 2020 Apr 28;369:m1626. doi: 10.1136/bmj.m1626. PMID: 32345591.

8. Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S, Carmona L, Danila MI, Gossec L, Izadi Z, Jacobsohn L, Katz P, Lawson-Tovey S, Mateus EF, Rush S, Schmajuk G, Simard J, Strangfeld A, Trupin L, Wysham KD, Bhana S, Costello W, Grainger R, Hausmann JS, Liew JW, Sirotych E, Sufka P, Wallace ZS, Yazdany J, Machado PM, Robinson PC; COVID-19 Global Rheumatology Alliance. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis.* 2020 Jul;79(7):859-866. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217871. Epub 2020 May 29. PMID: 32471903; PMCID: PMC7299648.