

## Inmunología del embarazo e infección por COVID-19: una revisión en el contexto actual

Immunology of pregnancy and COVID-19 infection: a review in the current context

Tatiana Marañón Cardonne<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0003-3609-7425>

Kenia Mastrapa Cantillo<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-1084-9548>

Yaite Zaldívar Rosales<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-6851-9632>

<sup>1</sup>Hospital General “Dr. Juan Bruno Zayas.” Santiago de Cuba, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [tatianamaranon@infomed.sld.cu](mailto:tatianamaranon@infomed.sld.cu)

### RESUMEN

**Introducción:** La enfermedad por el nuevo coronavirus de 2019 (COVID-19) se detectó por primera vez en diciembre de 2019 y se convirtió en epidemia en Wuhan, provincia de Hubei, China. Se conoce que el sistema inmune está desregulado durante el curso de esta enfermedad.

**Objetivo:** Exponer información actualizada relacionada con la inmunología del embarazo y la infección por COVID-19.

**Métodos:** Se revisó las bases de datos PubMed, EBSCO, Scopus y Scielo. El principal motor de búsqueda fue Google Scholar. Se realizó un análisis de los artículos recuperados con el objetivo de seleccionar los de mayor rigor e importancia.

**Análisis y síntesis de la información:** En comparación con la población general las mujeres embarazadas no parecen ser más susceptibles a las consecuencias de la infección por COVID-19. Sin embargo, por los cambios fisiológicos que se suceden, las embarazadas se consideran una población vulnerable con respecto a las infecciones respiratorias virales. Este virus puede alterar la respuesta inmune en la interfase materno-fetal y afectar el bienestar de la madre y del niño. Sin embargo, no se asocia con mayores complicaciones maternas o neonatales. Estos datos deben manejarse con

cautela, pues la cantidad de reportes de embarazos se considera aún pequeña para emitir una afirmación definitiva.

**Conclusiones:** A pesar de que existen pocos casos reportados, las características clínicas informadas en mujeres embarazadas con infección confirmada por COVID-19 son similares a las informadas para adultas no embarazadas en la población general, y son indicativas de un curso clínico relativamente optimista según los resultados para esta infección.

**Palabras clave:** mujeres embarazadas; inmunidad; inmunidad materno-adquirida; coronavirus; interfase materno-fetal; COVID-19.

## ABSTRACT

**Introduction:** The 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) was first detected in December 2019 and became an epidemic in Wuhan, Hubei province, China. The immune system is known to be dysregulated during the course of this disease.

**Objective:** Present updated information related to the immunology of pregnancy and COVID-19 infection.

**Methods:** The information search for this review was carried out in the PubMed, EBSCO, Scopus and Scielo databases. The main search engine was Google Scholar. An analysis of the recovered articles was carried out in order to select the most rigorous and important ones.

**Analysis and synthesis of the information:** Compared to the general population, pregnant women do not appear to be more susceptible to the consequences of COVID-19 infection. However, due to the physiological changes that take place, pregnant women are considered a vulnerable population with respect to viral respiratory infections. This virus can alter the immune response at the maternal-fetal interface and affect the well-being of the mother and child. However, it is not associated with major maternal or neonatal complications. These data should be taken with caution, since the number of pregnancy reports is still considered small to make a definitive statement.

**Conclusions:** Although there are few reported cases, the clinical characteristics reported in pregnant women with confirmed COVID-19 infection are similar to those

reported for non-pregnant adults in the general population and are indicative of a relatively optimistic clinical course based on the results. for this infection.

**Keywords:** pregnant women; immunity; maternal-acquired immunity; coronavirus; maternal-fetal interface; COVID-19.

Recibido: 01/09/2020

Aceptado: 25/02/2021

## Introducción

Durante el embarazo se produce en el organismo materno la implantación y el crecimiento de un nuevo ser, fruto de la dotación genética de la madre y del padre. Para que este llegue a buen término, con madre e hijo sanos, se debe considerar el comportamiento del sistema inmune durante el embarazo como un caso particular de tolerancia frente a antígenos semiallogénicos, tanto por la madre hacia el feto, permitiendo que el embarazo llegue a término como por parte de las células inmunocompetentes del feto, que según van alcanzando su desarrollo ontogénico, tienen que tolerar los tejidos maternos.

Este fenómeno inmunológico requiere el desarrollo de mecanismos específicos y altamente regulados. Más aún, fallas en la adquisición de estos mecanismos pueden conducir al desarrollo de enfermedades asociadas al embarazo, abortos recurrentes, preeclampsia y partos pretérminos entre otros.<sup>(1)</sup>

La placenta es la única estructura que proporciona una interfase de sangre materna con el feto, para intercambio de gases, nutrientes y desechos. Durante la interfase materno-fetal hay varios mecanismos de tolerancia inmunológica; entre otros: moléculas HLA-G en las células del trofoblasto, síntesis de factores reguladores como citocinas y hormonas, el equilibrio de citocinas Th1 y Th2, mecanismos de apoptosis, producción del factor transformante de crecimiento beta (TGF- $\alpha$ ) con un fenotipo inmunosupresor, células T reguladoras. Todos los mecanismos involucrados en la

tolerancia materno fetal se relacionan entre sí y se complementan para llevar a buen término el embarazo.<sup>(2)</sup>

De ahí que el embarazo constituye un problema inmunológico complejo para la madre. Las células y las moléculas del sistema inmune materno interactúan para prevenir el rechazo del feto semialogénico y así favorecer su crecimiento y desarrollo.<sup>(2,3)</sup> El éxito reproductivo en los mamíferos placentarios se sustenta, en gran medida, en la capacidad del sistema inmune materno de adaptarse a la presencia de antígenos paternos presentes en el feto sin perder la capacidad de defensa contra agentes infecciosos.

La Organización Mundial de la Salud (OMS), el 11 de marzo de 2020, calificó como pandemia la enfermedad causada por un virus, hasta hace poco desconocido. En pocos meses, con una diseminación sin precedentes en la historia moderna, este virus alcanza todas las regiones del mundo, lo que sumado a la ausencia de terapia específica ha afectado la vida de las personas en una forma insólita. La enfermedad conocida como COVID-19 (*coronavirus disease 2019*) es causada por el virus SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), identificado por primera vez en Wuhan, China.<sup>(4,5)</sup>

Debido a los cambios que se suceden en las mujeres embarazadas estas pueden ser más susceptibles a las infecciones respiratorias virales. Varios estudios han revelado que este grupo de pacientes con diferentes enfermedades respiratorias virales tienen alto riesgo de desarrollar complicaciones obstétricas y resultados adversos perinatales en comparación con las mujeres no grávidas, debido a los cambios en la respuesta inmune.

También es conocido que las mujeres embarazadas pueden estar en riesgo de enfermedad grave, morbilidad o mortalidad en comparación con la población general, tal y como se observa en los casos de otras infecciones por coronavirus, incluido el SARS-CoV y el coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV)] y otras infecciones respiratorias virales, como la gripe durante el embarazo.<sup>(6)</sup>

Por lo tanto, las mujeres gestantes se consideran una población vulnerable que tiene ciertas susceptibilidades y factores protectores para la evolución natural de la enfermedad. Es ante los retos que para la salud pública supone, y la atención a este grupo de pacientes, que se realiza este trabajo de revisión con el objetivo de exponer información actualizada relacionada con la inmunología del embarazo y la infección por COVID-19.

De esta manera rendir homenaje a los profesionales de la salud que en primera línea trabajan para controlar la pandemia de COVID-19.

## **Métodos**

La búsqueda de información se realizó en período comprendido de enero a junio de 2020, en las bases de datos PubMed, EBSCO, Scopus y Scielo. Se utilizaron como descriptores: mujeres embarazadas, inmunidad, inmunidad materno-adquirida, coronavirus. Estos se gestionaron mediante la Biblioteca Virtual de Infomed en la base de términos DeCS. El principal motor de búsqueda fue Google Scholar. Para la selección se consideraron materiales en idioma inglés y español que estuvieran en correspondencia con lo actualizado de la enfermedad y la inmunología del embarazo, predominantemente de los últimos cinco años.

También se consultaron en Infomed revistas médicas cubanas. Se realizó un análisis de los artículos recuperados con el objetivo de seleccionar los de mayor rigor e importancia, de esta manera quedaron finalmente 36 artículos.

## **Análisis y síntesis de la información**

### **Respuesta inmunológica durante embarazo**

La implantación del embrión y la formación de una placenta funcional son procesos complejos que requieren de una plétora de mecanismos regulatorios. La placenta es un órgano único que se desarrolla solamente durante la gestación y es esencial para

el crecimiento y el desarrollo del feto, ya que propicia el intercambio vital de gases, nutrientes y energía, necesarios para el desarrollo fetal.<sup>(7)</sup>

Una de las características fundamentales para la implantación del embrión es la receptividad endometrial. La implantación es el resultado de una colaboración exitosa, altamente regulada y estrechamente coordinada, entre los tejidos embrionario, fetal y materno. El blastocisto implantado dentro del endometrio es dependiente de esta sincronización de eventos. Por lo tanto, se requiere de un intercambio preciso entre la madre y el embrión para llevar a cabo los cambios mutuos que garanticen el desarrollo del feto.<sup>(7,8)</sup>

Las células inmunitarias que participan en el embarazo y los circuitos inmunomoduladores de la madre y del feto en desarrollo tienen que adaptarse uno al otro en un ambiente tolerante y homeostático para el adecuado crecimiento fetal. Esto comprende la coordinación de múltiples procesos celulares todos destinados a acomodar y cuidar al feto mientras que protegen a la madre de las amenazas endógenas y exógenas.<sup>(7)</sup>

La decidualización incluye cambios bioquímicos que inducen a las CED a producir un número de factores requeridos para la implantación y la inducción de tolerancia en el sistema inmune materno. La inmunotolerancia es alcanzada por una serie de eventos estrictamente controlados que comienzan con la selección de las células inmunes en el sitio feto-materno, la proliferación regulada y la diferenciación predominante en un tipo regulatorio de células inmunes. Además, las funciones inmunes citotóxicas están reducidas bajo la influencia de factores de crecimiento embrionarios, hormonas esteroideas, citocinas, integrinas como moléculas de adhesión que facilitan la interacción entre el trofoblasto y el epitelio endometrial, así como receptores inhibitorios. Todo el sistema inmune materno es transformado a un estado funcional tolerogénico, que es un prerrequisito fundamental para el mantenimiento exitoso del embarazo.<sup>(7,9)</sup>

El embarazo exitoso se considera ejemplo biológico de aceptación de trasplante semialogénico, en el cual el feto semialogénico está protegido del ataque del sistema inmune materno.<sup>(10)</sup>

En la mujer embarazada los componentes del sistema inmune presentan diferentes cambios: disminuye la quimiotaxis, adherencia y fabricación de productos reactivos del oxígeno en los neutrófilos. En los macrófagos se favorece el perfil de citocinas Th2 y tienen un papel fundamental en la protección contra las infecciones uterinas. Las células asesinas naturales cooperan con el trofoblasto extraveloso e inician el remodelado vascular para formar arterias espirales.

Las células dendríticas conforman de 1 a 2 % la población leucocitaria decidual, los incrementos se asocian a diferentes enfermedades.

Si se considera el balance entre las citocinas que participan en la respuesta inmune, el embarazo se considera como un estado con predominio de citocinas Th1 aunque diversas citocinas Th2 son vitales en el embarazo temprano. Una de las modificaciones más importantes en el embarazo es el cambio Th1/Th2 debido al incremento progresivo de progesterona y estrógenos. A niveles altos los estrógenos suprimen las citocinas Th1 y estimulan la respuesta inmune mediada por citocinas Th2, así como la producción de anticuerpos.

En el complemento se produce un incremento de anafilotoxinas C3a, C4a, C5a y permanece constante a lo largo de la gestación. Se sintetizan péptidos antimicrobianos por células del trofoblasto y la placenta y durante el último trimestre por células de la decidua y del epitelio amniótico. Aparece aumento de los linfocitos T en el primer trimestre y disminución durante el tercer trimestre. Por otra parte disminuyen los niveles periféricos de linfocitos B en el primer y tercer trimestre de la gestación.<sup>(10)</sup>

## **Inmunidad innata y embarazo**

La respuesta inmune innata es una respuesta rápida, compuesta de barreras mecánicas, mucosas y células productoras de citocinas y quimiocinas. La inmunidad innata actúa organizadamente hasta la activación de la inmunidad adaptativa.<sup>(7,10)</sup>

El feto es protegido por diferentes barreras mecánicas, como la placenta, el saco vitelino y el moco cervical, este último por su gran viscosidad y alto contenido de péptidos antimicrobianos. Se ha descrito que las células amnióticas producen b-defensinas con actividad antimicrobiana, además de que el líquido amniótico tiene propiedad bacteriostática.

Alrededor del 40 % de las células deciduales son células de la inmunidad innata, una proporción considerable si se tiene en cuenta que el útero no es un órgano linfoide. Esta variedad de leucocitos presentes en la decidua (neutrófilos, macrófagos, células asesinas naturales y células dendríticas), son células que cumplen múltiples funciones como la fagocitosis, producción de citocinas y producción de metabolitos del oxígeno. Además de quimiotaxis, liberación de prostaglandinas, proteínas de fase aguda y péptidos antimicrobianos.

Como se mencionó con anterioridad los neutrófilos disminuyen la quimiotaxis, adherencia y la producción de metabolitos del oxígeno de las células maternas, esto último relacionado con elementos reguladores del metabolismo de la glucosa 6 fosfato deshidrogenasa.

Uno de los leucocitos más abundantes en el tejido decidual, son los macrófagos, que representan aproximadamente el 20 % de todos los leucocitos en esta interfase y su número permanece constante durante de la gestación. Estos son reclutados a la decidua, tanto por células trofoblásticas como del estroma, donde adoptan un fenotipo especializado que les permite participar en varios aspectos de la homeostasis decidual, el desarrollo de la placenta y la tolerancia al feto semiallogénico.

En el primer trimestre del embarazo se han encontrado en la decidua uterina dos subpoblaciones diferentes de macrófagos CD14+: los que tienen expresión elevada de

la molécula CD11c (considerados como CD11c+) y los que expresan poco este marcador (CD11c -). Los macrófagos CD11c+ expresan genes asociados con el metabolismo lipídico, la inflamación y la función presentadora de Ags. Por otra parte, los macrófagos deciduales CD11c- expresan genes asociados con la formación de la matriz extracelular, la regulación del músculo y el crecimiento del tejido, funciones homeostáticas necesarias durante la formación de la placenta. Todas estas funciones son básicas para lograr un embarazo normal. Ambas subpoblaciones secretan citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias con un perfil Th2 que pueden contribuir al balance que se establece en la interfase materno-fetal, la interleuquina (IL) IL - 10, el factor de necrosis tumoral alfa, TNF-a y la IL-1b.<sup>(7,10)</sup>

La gran población de macrófagos CD14<sup>+</sup> y la casi ausencia de CD14<sup>-</sup> tiene una función crucial, ya que contribuye al establecimiento de la tolerancia inmune materna a los antígenos fetales.<sup>(7)</sup>

Por otra parte, las células asesinas naturales (NK) son linfocitos grandes granulares no B no T que realizan una función fundamental en la respuesta inmunitaria innata por su capacidad para secretar citocinas y destruir células blanco no sensibilizadas previamente. Constituyen la población más abundante en la interfase materno-fetal y representa aproximadamente 70 % de todas las células inmunológicas presentes en este tejido.<sup>(7,10)</sup>

Debido a su naturaleza citotóxica, es vital que estas células tengan la capacidad para reconocer tejidos propios normales y de esta forma, evitar su destrucción, por lo que poseen receptores para lo propio. Además de su función en la defensa del huésped, las células NK se acumulan en la interfase materno fetal y desempeñan una función crítica en el embarazo.<sup>(11,12)</sup>

Las células NK y las trofoblásticas de la placenta se comunican, tanto directa como indirectamente y establecen una cooperación activa para contribuir al proceso crítico de remodelación de las arterias en espiral. Durante el embarazo, dentro del útero decidualizado, ocurren cambios coordinados vasculares, inmunológicos y de las células del estroma. Esta decidualización crea un nicho único para la angiogénesis y el

reclutamiento de leucocitos con funciones especializadas; dentro de estos ha recibido considerable atención la función de las células NK en la remodelación de los tejidos y en particular, en el inicio de la remodelación vascular uterina.<sup>(12)</sup>

El proceso de implantación y desarrollo del embarazo requiere de un balance perfecto en las señales que participaran en la diferenciación celular, reorganización tisular, así como en la unión del blastocito con el endometrio. Las citocinas liberadas por los leucocitos presentes en la decidua tienen un papel fundamental en este proceso ya que modulan la expresión de las moléculas de adhesión, participan en la liberación de proteasas para remodelar la matriz-extracelular, además de que promueven la invasión y diferenciación del trofoblasto. El patrón de citocinas no es constante durante todo el embarazo pero el balance entre las citocinas que participan en la respuesta inmune varía en correspondencia con el momento del embarazo en que se determinen como se explicó anteriormente.<sup>(10)</sup>

A su vez, el sistema del complemento está compuesto por un grupo de proteínas plasmáticas cuyas funciones son: potenciar la respuesta inflamatoria, facilitar la fagocitosis y dirigir la lisis de células que poseen antígenos extraños. En su activación se liberan productos bioactivos (C3a, C4a y C5a), los cuales tienen actividad como anafilotoxinas.

Durante el embarazo disminuye la activación del complemento, con lo que se evita que los antígenos paternos que están en la superficie de las células del trofoblasto activen la cascada del mismo. El trofoblasto expresa reguladores del complemento para que la gestación tenga éxito.

Así pues, el reconocimiento de antígenos paternos en la superficie del trofoblasto podría activar la cascada del complemento, dando por resultado la muerte de células embrionarias. Sin embargo, la cascada de reacciones proteolíticas que da por resultado la formación de un complejo multiprotéico llamado complejo de ataque a membrana (CAM) se encuentra detenida a diferentes niveles, por la expresión de tres proteínas de membrana de los linfocitos trofoblásticos, que se hallan dentro de los conocidos como inhibidores del complemento. Una de ellas actúa bloqueando los

puntos de enlace entre el complemento y los anticuerpos. Esta es la proteína co factor de membrana (PCM= CD46) que es co factor de proteólisis de C3b (y en menor medida de C4). Otra es el factor acelerador de decaimiento (FAD=CD55) que acelera la disociación de las convertasas de C3 y por último, la Protectina (CD59), que bloquea la unión de C8 a C9, actuando como inhibidor de la cascada de reacciones, lo que protege al feto de las reacciones maternas mediadas por el complemento.<sup>(7,10,13)</sup>

En condiciones normales los péptidos antimicrobianos son expresados por las células epiteliales del tracto genital femenino y tienen una función antibacteriana, antiviral y antifúngica. En el embarazo se ha demostrado que las b-defensinas son sintetizadas por las células de la placenta y del trofoblasto; durante el último trimestre también son sintetizados por células de la decidua y el epitelio amniótico. Otros péptidos antimicrobianos como SLPI (secretory leukocyte peptidase inhibitor) se han asociado con algunas condiciones patológicas del embarazo como es el parto pretérmino y corioamnionitis.<sup>(7,10)</sup>

### **Inmunidad adquirida**

La inmunidad específica es una respuesta rápida, con memoria inmunológica, mediada por células T y B, las cuales, para su activación requieren de la presentación y procesamiento de los antígenos. La inmunidad adaptativa se divide en dos áreas, la inmunidad humoral mediada por linfocitos B y la inmunidad celular mediada por los linfocitos T.

Los linfocitos T (LT) más estudiados en el embarazo son los linfocitos T reguladores, se les ha propuesto como moduladores de la respuesta inmunológica de la madre. Durante el primer trimestre de embarazo existe un incremento de células T reguladoras CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>, se ha propuesto que la función de estas células es la regulación del proceso de implantación. En abortos espontáneos se ha observado una disminución en el número de las células T reguladoras en la decidua comparada con los niveles observados en los embarazos normales.<sup>(28)</sup> En mujeres con preeclampsia se ha demostrado que existe una disminución en los niveles de células T reguladoras.<sup>(10)</sup>

Se han realizado estudios para conocer cuál es el patrón de citocinas presentes en la interfase materno fetal en los embarazos normales que depende del perfil del linfocito T que las libera. Se ha considerado que las citocinas Th1 (IL-2, IL-12, INF-g y TNF-a) favorecedoras de la inmunidad citotóxica, son peligrosas para el desarrollo del embarazo, por ejemplo, un exceso de TNF-a o IFN-g se ha asociado con partos pretérmino; mientras que las citocinas Th2 (IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10) relacionadas con la inmunidad humoral se han establecido como protectoras para el desarrollo del feto. Estas citocinas participan en la implantación del embrión y el desarrollo de la placenta, niveles bajos de IL-4 e IL-10 se han asociado con mujeres que tienen abortos espontáneos recurrentes durante el primer trimestre de embarazo.<sup>(10)</sup>

Por su parte los linfocitos B (LB) representan una población celular heterogénea que ha sido clásicamente dividida en dos subgrupos: los linfocitos B1 y los linfocitos B2. Estas sub-poblaciones poseen ontogenia, localización y funcionalidad diferentes. El desarrollo y distribución de las principales poblaciones de linfocitos B2 sufre una serie de adaptaciones durante la gestación. En los últimos años se ha demostrado que los linfocitos B, y en particular una sub población de estos mismos denominados linfocitos B reguladores (*Bregs*), son capaces de ejercer una fuerte función supresora en el sistema inmune. Esta función está íntimamente asociada a su capacidad de producir altos niveles de la potente citocina antiinflamatoria IL-10 y de este modo reducir la secreción de INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  e IL-17 por parte de los linfocitos T CD4.<sup>(14)</sup>

Durante el embarazo el predominio de la respuesta Th2/Th3/Tr1 resulta en un aumento de la respuesta inmune tolerogénica. Se favorece la producción de anticuerpos y en particular, para el mantenimiento del embarazo viable, resulta importante el mayor título de anticuerpos bloqueantes o asimétricos.<sup>(15)</sup>

Estos anticuerpos se denominan así pues tienen un grupo glicosilado (predominantemente manosa) en uno de los fragmentos F (ab) de la molécula de Inmunoglobulina G. Debido a esto el fragmento F (ab) no puede unir grandes ligandos y de este modo el anticuerpo se une de manera monovalente al antígeno y sólo lo bloquea. Por lo tanto estos anticuerpos protegen al embrión del ataque materno.<sup>(15)</sup>

## Inmunomoduladores

Algunas moléculas con carácter inmunomodulador participan en la protección del feto durante el embarazo; entre ellas: la progesterona, la enzima 2-3-dioxigenasa, los radicales libres y la glicodelina.<sup>(2)</sup>

### Respuesta inmune en la infección por SARS-CoV-2

La enfermedad respiratoria causada por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2, fue observada por primera vez en Whuan, provincia de Hubei en China. Se notificó entonces a las autoridades del país un brote de neumonía de etiología desconocida el 31 de diciembre de 2019. Desde este día hasta el 3 de enero de 2020 fueron reportados 44 casos. El 7 de enero de 2020 las autoridades de ese país identificaron que la causa de esta enfermedad era un nuevo coronavirus. Este se expandió rápidamente a través de Whuan por otras regiones del país y otros países del mundo.

El 7 de enero de 2020, las autoridades chinas identificaron como agente causante del brote un nuevo tipo de virus de la familia *Coronaviridae* que posteriormente ha sido denominado SARS-CoV-2, cuya secuencia genética fue compartida por las autoridades chinas el 12 de enero. La enfermedad causada por este nuevo virus se ha denominado por consenso internacional COVID-19.<sup>(16,17)</sup>

La Organización Mundial de la Salud, hace referencia a que el SARS-CoV-2 no va a desaparecer, lo cual implica que la humanidad tendrá que prepararse para enfrentar prospectivamente esta realidad, que complica más la situación epidemiológica de los diferentes países. La pérdida de tantas vidas dejará huellas y la repercusión psicológica de la incertidumbre es otro elemento impactante que conllevará a cambios en la vida futura una vez que esta pandemia termine.<sup>(18)</sup>

La COVID-19 se puede dividir en tres fases: asintomática con o sin virus detectable; sintomática no grave con presencia de virus y sintomática respiratoria grave con alta carga viral. Una pregunta no resuelta es por qué algunos desarrollan enfermedad grave y otros no. Los aspectos basados en la respuesta inmune no son suficientes para explicarlo, pero ayudarán a entender el comportamiento de este nuevo patógeno.<sup>(18,19)</sup>

En la infección por SARS-CoV-2, los estudios demuestran que hay una marcada linfopenia. Además, se han encontrado proporciones elevadas de LT proinflamatorios CD4<sup>+</sup>CCR6<sup>+</sup> y LT CD8<sup>+</sup> con altas cantidades de gránulos citotóxicos. Estas poblaciones linfocitarias podrían explicar parcialmente el grave daño al sistema inmune.<sup>(19)</sup> En otros pacientes con infección grave también se han observado linfopenias, mayor relación neutrófilos/linfocitos, menor cantidad de monocitos, eosinófilos y basófilos, en comparación con los pacientes sin síntomas de la enfermedad.<sup>(20,21,22,23)</sup>

Dentro de los grupos celulares más afectados están los LT (CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup>), que estuvieron por debajo de los valores normales y fue más evidente en el caso de los LT CD4<sup>+</sup> de pacientes graves. El nivel de activación solo disminuye en los LT CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>. Por otro lado, los LT CD4<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup> (vírgenes) se incrementan mientras que los LT CD4<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup> (memoria) disminuyen. Estos datos también sugieren que el sistema inmune está desregulado durante el curso de la enfermedad por SARS-CoV-2 y es más crítica cuando el paciente tiene comorbilidades como hipertensión, diabetes, enfermedad obstructiva pulmonar crónica y complicaciones cardiovasculares.<sup>(19,24,25,26)</sup>

La inmunidad celular a este virus es limitada antes de invadir la célula, ya que la inmunoglobulina A no reconoce al virus como un antígeno, igual que el macrófago alveolar. Las barreras físicas como las cilias, el moco y el PH tampoco son eficientes.

En resumen con relación a la respuesta inmune innata y adquirida en la infección por SARS-CoV-2 se debe señalar: 1) los neutrófilos reconocen al SARS-CoV-2 por medio de los receptores CR1 y CR2, activados por las anafilotoxinas C3a y C5a del sistema complemento humano; 2) las células dendríticas reconocen al virus a través de los receptores de reconocimiento de PAMPs (TLR, NLR, RLR y CLPs); 3) en los endosomas se genera una respuesta parcial del sistema inmune al activarse TLR3 y TLR7 con el ARN viral, lo que desencadena las vías de señalización que inducen la producción de IFNs tipo I y citocinas proinflamatorias; 4) la fagocitosis de células infectadas con el virus y la presentación cruzada de antígenos virales en HLA I estimula a los linfocitos citotóxicos T CD8<sup>+</sup>; 5) la presentación de antígenos virales en HLA II estimula a los linfocitos auxiliares T CD4<sup>+</sup>; 6 y 7) estos linfocitos cooperan con los T CD8<sup>+</sup> e instruyen a los linfocitos B para producir anticuerpos de alta afinidad contra epítopos

del SARS-CoV-2, y 8) además, se activan y diferencian linfocitos T proinflamatorios tipo Th17.<sup>(23,26,27)</sup>

Toda la respuesta inflamatoria va a desarrollar los síntomas generales como la fiebre, malestar general, cansancio y mialgias, también la reacción local que conlleva a lesión alveolar y colapso del mismo.<sup>(23,26,27)</sup>

### **Tormenta de citocinas en la COVID-19**

La falta de regulación en la producción de citocinas, ante la presencia de virus, que atacan el sistema respiratorio se define como tormenta citocinas. Varios estudios han demostrado que elevadas cantidades de citocinas proinflamatorias en el suero se asocian a la inflamación y al extenso daño pulmonar provocado por el SARS-CoV, MERS-CoV y recientemente en SARS-CoV-2 se encuentran más evidencias.<sup>(28,29)</sup>

### **COVID-19 y embarazo**

Las mujeres embarazadas no parecen ser más susceptibles a las consecuencias de la infección por COVID-19 en comparación con la población general según ha informado la OMS. En Cuba se reportaron hasta el mes de agosto, 20 mujeres embarazadas que presentaron la enfermedad y no se reportaron complicaciones durante el embarazo, parto y recién nacidos.

En 2003 y 2015, en los brotes de coronavirus SARS (SARS-CoV1) y MERS (MERS-CoV) respectivamente, se observó que las mujeres embarazadas tenían alto riesgo de experimentar complicaciones obstétricas y neonatales: aborto espontáneo, parto pretérmino, restricción del crecimiento intrauterino, ingreso a unidad de cuidados intensivos, necesidad de ventilación mecánica, insuficiencia renal o coagulopatía intravascular diseminada, así como mayor riesgo de enfermedad por el virus, catalogada más grave que el resto de la población. Así también, se demostró en estos brotes mayor riesgo de infección que en una mujer no embarazada, debido a los cambios fisiológicos del embarazo.<sup>(30)</sup>

Por su similitud estructural con el virus de SARS-CoV, se ha tratado de asociar su patogénesis en las mujeres embarazadas, no obstante, *Chen* y otros, demostraron que,

a diferencia de su antecesor, este no se asocia con mayores complicaciones maternas o neonatales. Estos datos deben tomarse con cautela, pues la cantidad de reportes de embarazos se considera aún pequeña para emitir una afirmación definitiva.<sup>(31,32)</sup>

### **Papel de la respuesta inmune materna a COVID-19**

Existe amplia evidencia de que las infecciones virales maternas sistémicas también pueden afectar el embarazo. Como se mencionó anteriormente, estudios anteriores han demostrado que la infección por SARS durante el embarazo puede conducir a altas tasas de aborto espontáneo, parto prematuro y restricción del crecimiento intrauterino. Sin embargo, no hay evidencia de transmisión vertical de la infección por SARS de la madre al niño. Por lo tanto, estas complicaciones del embarazo pueden ser causadas por el efecto directo de los virus en las madres.<sup>(33)</sup>

Aunque la evidencia actual es limitada, no se puede ignorar el riesgo potencial de las mujeres embarazadas infectadas y el feto. Según el conocimiento de que estas en su primer y tercer trimestre están en el estado pro inflamatorio, la tormenta de citocinas inducida por el SARS-CoV-2 puede inducir un estado inflamatorio más severo en ellas<sup>(33,34,35)</sup> Además, la aparición de inflamación materna como resultado de una infección viral durante el embarazo puede afectar varios aspectos del desarrollo del cerebro fetal y puede conducir a una amplia gama de disfunciones neuronales y fenotipos conductuales que se reconocen más adelante en la vida postnatal.<sup>(33,35)</sup>

A pesar de que existen pocos casos reportados, las características clínicas informadas en mujeres embarazadas con infección confirmada por COVID-19 son similares a las informadas para adultas no embarazadas en la población general y son indicativas de un curso clínico relativamente optimista según los resultados para esta infección.

Se necesitan un número mayor de estudios para investigar a las mujeres embarazadas con COVID-19 y hacer seguimiento de los resultados del embarazo y el desarrollo postnatal del feto.

## Referencias bibliográficas

1. Juriol L, Valeff N, Jensen F. Participación de los linfocitos B en el desarrollo de la tolerancia inmunológica durante el embarazo y patologías asociadas al mismo. Rev Soc Argentina Endocrinol Ginecol Reproduct. 2016 Jun [acceso 23/06/2020];23(1):18-29. Disponible en:  
<http://www.saegre.org.ar/revista/numeros/2016/n1/8-trabajo.pdf>
2. Rico M, Vega G. Mecanismos inmunológicos involucrados en el embarazo. Rev Ginecol Obstet Mex. 2012 [acceso 23/06/2020];80(5):332-340. Disponible en:  
<https://www.medigraphic.com/pdfs/ginobsmex/gom-2012/gom125e.pdf>
3. Menzies F. Inmunología de la reproducción: inmunología del embarazo. British Society for immunology. 2020. [acceso 23/06/2020]. Disponible en:  
<https://www.immunology.org/es/public-information/bitesized-immunology/systems-and-processes/inmunolog%C3%ADa-de-la-reproducci%C3%B3n>
4. Córdoba V, Fonseca P. COVID-19 y Embarazo. Rev Méd Costa Rica. 2020 Ene-Jun [acceso 23/06/2020];85(629):22-9. Disponible en:  
<http://revistamedicacr.com/index.php/rmcr/article/viewFile/288/265>
5. Ministerio de Sanidad. Manejo clínico de pacientes con enfermedad por el nuevo coronavirus (COVID-19). Documento técnico. España; 2020 [acceso 23/06/2020]. Disponible en:  
<https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos.htm>
6. Zaigham M, Andersson O. Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: A systematic review of 108 pregnancies. Acta Obst y Gin Scand. 2020.Abr;00:1-7. DOI:  
<https://doi.org/10.1111/aogs.13867>
7. Sánchez M, Pino D, Díaz G, Macías C, Valle L. Comportamiento de las células asesinas naturales, las dendríticas y los macrófagos, en el embarazo. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2016 Mar [acceso 23/06/2020];32(1). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892016000100003&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892016000100003&lng=es)
8. Gnainsky Y, Dekel N, Granot I. Implantation: mutual activity of sex steroid hormones and the immune system guarantee the maternal-embryo interaction. Semin Reprod Med. 2014 Jun;32(5):537-45.

9. Torres AM, Hernández MV, Rodríguez AY. Immune System and pregnancy: topics in both healthy women and rheumatic patients. Rev Cuba Reumatol [Internet]. 2013Ago [acceso 23/06/2020];15(2):76-82. Disponible en:  
[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1817-59962013000200006&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-59962013000200006&lng=es).
10. Armenta OA, Espinosa N, Arroyo JC, Soto E. Modulación de la respuesta inmunológica durante el embarazo. Rev Cubana Obstet Ginecol [Internet]. 2011 Ago [acceso 23/06/2020];37(2):277-87. Disponible en:  
[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0138-600X2011000200017&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2011000200017&lng=es)
11. Riley JK, Yokoyama WM. NK cell tolerance and the maternal fetal interface. Am J Reprod Immunol. 2008 May;59(5):371-87. doi: 10.1111/j.1600-0897.2008.00593.x.
12. Matson BC, Caron KM. Uterine natural killer cells as modulators of the maternal fetal vasculature. Int J Dev Biol. 2014;58(2-4):199-204. doi: 10.1387/ijdb.140032kc-
13. Shi Y, Wang Y, Shao C, Huang J, Gan J, Huang X, *et al*. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. Cell Death Differ. 2020 May;27(5):1451-4.
14. Ávila AV, Bussetti JA, Devalle ML; Murano MS, Sabatini MA; Wargon V *et al*. Linfocitos B, estrógenos y progesterona. Rev RB y PC. 2019 [acceso 25/07/2020]; 83(2):36-43. Disponible en: <https://www.aba-online.org.ar/revistaaba-832-2019-avilaycol>
15. Baraña I. Inmunología del embarazo. Invest. clín [Internet]. 2011 Jun [acceso 24/06/2020];52(2):175-94. Disponible en:  
[http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0535-51332011000200008&lng=es](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0535-51332011000200008&lng=es)
16. Rasmussen SA, Smulian CJ, Lednicky JA, Wen TS, Jamieson DJ. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know. Am J Obstet Gynecol. 2020 May;222(5):415-26. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.02.017>
17. Zhou, P, Yang, X, Wang, X *et al*. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature. 2020 Feb ;579: 270-3. DOI:  
<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
18. Velázquez L. La COVID-19: reto para la ciencia mundial. Anales de la Academia de Ciencias de Cuba [Internet]. 2020 [acceso 24/07/2020];10(2): Disponible en:  
<http://www.revistaccuba.cu/index.php/revacc/article/view/763>

19. Lozada I, Núñez C. COVID-19: respuesta inmune y perspectivas terapéuticas. *Rev Peru Med Exp Sal Pub.* 2020 Mar;37(2). DOI: <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2020.372.5490>
20. Ortega MJ. Pandemia por coronavirus SARS-CoV-2/ COVID-19: un enfoque inmunológico. *Alerg Asma Inmunol Pediatr.* 2020 [acceso 24/07/2020];29(1):3-4. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=93320>
21. Ou, X, Liu, Y, Lei, X, Pei L, Dan M, Lili R *et al.* Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nat Commun.* 2020 Mar;11. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15562-9>
22. Zhe X, Lei S, Yijin W, Jiyuan Z, [Lei H](#), Chao Z *et al.* Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020 Abr;8(4). DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)
23. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H *et al.* Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest.* 2020 Mar;130(5):2620-9. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI137244>
24. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, *et al.* Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020;2600(20):19-21. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)
25. Wang F, Nie J, Wang H, *et al.* Characteristics of Peripheral Lymphocyte Subset Alteration in COVID-19 Pneumonia. *J Infect Dis.* 2020;221(11):1762-9. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa150>
26. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, *et al.* Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020 Aug;71(15):762-8. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>
27. García SA. Revisión narrativa sobre la respuesta inmunitaria frente a coronavirus: descripción general, aplicabilidad para SARS- COV-2 e implicaciones terapéuticas. *An Pediatr.* 2020;93(1):60.e1-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.04.016>
28. Alfonso O, Mingxiong C, Wang J, Yachachin JM, Cáceres J, Tafur KB *et al.* COVID-19: La pandemia por el nuevo virus SARS-CoV-2. *Rev. Per Med Exp Sal Pub.* 2020;37(2). DOI: <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2020.372.5411>
29. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall R, Manson J *et al.* COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020 Mar; 395:1033-4. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)

30. Kably A, Olavarría G, Sánchez A, Roque S, Alonso M, López M. COVID-19 y sus repercusiones en la práctica ginecobstétrica. *Ginecol Obstet Mex.* 2020;88:1-12. DOI: <https://doi.org/10.24245/gom.v88id.412>
31. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020 Feb; 395(10223):507-513. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
32. Quiao J. What are the risks of COVID-19 infection in pregnant women? *The Lancet.* 2020 Feb;395(10226):760-2. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30365-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30365-2)
33. Liu H, Wang L, Zhao S, Kwak J, Mor G, Hua L. Why are pregnant women susceptible to COVID-19? An immunological viewpoint. *J Reproduct Immunol.* 2020;139:103122. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jri.2020.103122>
34. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
35. Tetro JA. Is COVID-19 receiving ADE from other coronaviruses? *Microbes Infect.* 2020;22(2):72-3. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2020.02.006>

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

### **Contribuciones de los autores**

*Tatiana Marañón Cardonne:* Concepción y diseño del trabajo. Redacción y revisión. Traducción del título y resumen. Aprobación del envío de la versión presentada.

*Kenia Mastrapa Cantillo:* Concepción y revisión del trabajo. Aprobación del envío de la versión presentada.

*Yaite Zaldívar Rosales:* Revisión del trabajo. Aprobación del envío de la versión presentada.