

Las concentraciones leucocitarias en órganos vitales de pacientes fallecidos por COVID-19 podrían definir biomarcadores de pronóstico
Leukocyte concentrations in vital organs of patients who died from COVID-19 could define prognostic biomarkers

Anamary Suárez Reyes^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-0289-0230>

Beatriz Amat Valdés² <https://orcid.org/0000-0003-1052-2251>

¹Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología de Cuba. La Habana, Cuba.

²Hospital Militar Central “Dr. Luis Díaz Soto” La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: anamarysuarez.89@gmail.com

Recibido: 28/03/2021

Aceptado: 02/06/2021

Al Director:

A nivel mundial se ha producido en menos de año y medio, una explosión de conocimientos y avances científicos en torno a dilucidar la patogenia y fisiopatología de la COVID-19. Sin embargo, aún existen grandes incógnitas sobre la relación entre patrones clínicos, marcadores sistémicos inespecíficos de inflamación y respuesta inmune;⁽¹⁾ así como sobre la cinética de cargas virales, duración de la infección y conexiones entre estos parámetros, la inmunidad adaptativa y la memoria inmunitaria.⁽²⁾

La infección por SARS-CoV-2 y la destrucción de las células pulmonares desencadena una respuesta inmune local con liberación de citocinas preparando respuestas inmunes adaptativas.⁽³⁾ Al estas no lograr instaurarse, se intenta controlar el virus con respuestas inmunes innatas en constante expansión,⁽²⁾ que al hacerse hiperactivas

y disfuncionales sientan las bases para una enfermedad grave,⁽⁴⁾ causando enfermedad pulmonar,^(2,3) e inflamación incontrolada que provoca daño de múltiples órganos con insuficiencia orgánica, especialmente de los sistemas cardíaco, hepático y renal.⁽³⁾

Numerosos estudios se han centrado en recrear el estado inmune de pacientes con COVID-19 mediante inmunofenotipaje por citometría de flujo de sangre periférica, ya que al correlacionar estos predictores de gravedad con marcadores inespecíficos de inflamación sistémica;⁽¹⁾ se puede discriminar entre las diferentes formas evolutivas de la enfermedad. Las dos semanas entre el inicio de los síntomas, la admisión en la UCI y el fallecimiento, se caracteriza por linfopenia profunda de linfocitos TCD4⁺ y TCD8⁺,^(1,5,6) sin afectación de la relación CD4⁺/CD8⁺,^(1,7,8) aunque puede haber disminución del 45 % en la mediana de esta relación.⁽⁹⁾

La alteración del subconjunto de linfocitos periféricos tiene una clara asociación con las características clínicas de la COVID-19.^(7,5) Existen hipótesis de que las células T son la causa central de la inmunopatogénesis de la enfermedad.⁽²⁾ Las respuestas ineficaces de las células TCD8⁺ específicas del SARS-CoV-2 podrían promover la persistencia viral y el daño inflamatorio inducido por el virus en pacientes con COVID-19 grave,⁽¹⁾ planteándose que tienen un papel más preciso en términos de cronicidad de la enfermedad;⁽⁹⁾ pero la ausencia sorprendentemente prolongada de linfocitos TCD4⁺ específicos del SARS-CoV-2 es la que se asocia con enfermedad grave o fatal.⁽²⁾ Además, se han descrito alteraciones en células dendríticas, monocitos, neutrófilos,⁽⁶⁾ células asesinas naturales (NK del inglés natural killers),⁽⁵⁾ y T reguladoras (Tregs);^(6,8) y en la intensidad de fluorescencia de CTLA-4, PD1, CD69 y HLA-DR en células T,⁽⁶⁾ en pacientes con COVID-19.

La inmunopatología en el pulmón puede estar dado por células que no se detectan en sangre,⁽²⁾ pero sí en exámenes de tejido pulmonar o líquido de lavado broncoalveolar. Por inmunohistoquímica se ha descrito daño alveolar difuso e infiltración masiva de TCD4⁺, TCD8⁺, macrófagos y células con fuerte expresión de granzima en el área intersticial.⁽⁵⁾ Mientras que estudios de citometría de flujo del líquido de lavado bronquial describen un perfil de células T en pulmones diferente al de sangre periférica, con expresión de niveles elevados de marcadores de activación celular y

mayor frecuencia de células Treg y T auxiliaoras 17 (Th del inglés T helper cells).⁽⁶⁾ Es importante resaltar que la mayoría de las células inmunitarias presentes en los tejidos, migraron desde la sangre. Esto refleja una relación evidente entre las composiciones fenotípicas en ambos compartimentos.

Sería interesante contrastar los datos informados en estudios inmunofenotípicos de sangre periférica, con leucocitos no solo en pulmón sino en los principales tejidos afectados por la COVID-19 mediante citometría de flujo en el mismo paciente. Por esto se plantea que es primordial realizar en Cuba una exploración en los tejidos afectados de la expresión inmunofenotípica, para describir las poblaciones celulares existentes que permitan aseverar la presencia de un proceso inflamatorio no controlado con presencia de fenómenos de alteración de los mecanismos de respuesta o control inmune, descritos ampliamente en la literatura. Se deben estudiar por tanto el infiltrado de células proinflamatorias, con un inmunofenotipo ampliado que incluya macrófagos residentes en estos tejidos, células NK y Treg. Así como células de memoria y activadas que se correlacionan con signos de gravedad.⁽⁵⁾

La caracterización del infiltrado linfocitario en tejidos afectados por la infección, aportaría elementos al conocimiento de la inmunopatología de la COVID-19, en el paciente crítico. El proceso inflamatorio y sus consecuencias están condicionados por la composición de células del sistema inmune, fundamentalmente a nivel tisular, donde ejercen sus funciones efectoras. Existen algunas evidencias que sugieren dependencia entre las concentraciones linfocitarias periféricas y las encontradas en tejidos específicos.⁽⁹⁾ Correlacionar los fenotipos de sangre periférica de estos pacientes en estado crítico, con los encontrados en los pacientes fallecidos a nivel tisular, pudiera definir patrones y regularidades que tributaran a biomarcadores de pronóstico. Existen muchas limitaciones para realizar biopsias de órganos vitales a pacientes ingresados por la COVID-19. De hecho, solo se han realizado estudios en líquidos de lavado broncoalveolar.⁽⁶⁾ De esta forma se pudiera predecir el infiltrado inflamatorio en tejidos vitales, a partir del encontrado en la sangre, sin requerir la biopsia. Así, se clasificaría mejor a los pacientes para prevenir complicaciones graves.

Referencias bibliográficas

1. Payen D, Cravat M, Maadadi H, Didelot C, Prosic L, Dupuis C, et al. A Longitudinal Study of Immune Cells in Severe COVID-19 Patients. *Front Immunol.* 11:580250. DOI: <https://10.3389/fimmu.2020.580250>
2. Sette A, Crotty Sh. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell.* 2021 Feb 18;184(4):861-80. DOI: <https://10.1016/j.cell.2021.01.007>
3. Zirui TM, Meng PC, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol.* 2020 Jun; 20(6):363-74. DOI: <https://10.1038/s41577-020-0311-8>
4. Ahmad T, Chaudhuri R, Joshi MC, Almatroudi A, Husain Rahmani A, et al. COVID-19: The Emerging Immunopathological Determinants for Recovery or Death. *Microbiol frontal.* 2020;11:588409. DOI: <https://10.3389 / fmicb.2020.588409>
5. Song JW, Zhang Ch, de Xing V, Meng FP, Xu Z, Xia P, et al. Immunological and inflammatory profiles in mild and severe cases of COVID-19. *Nature com.* 2020;11:3410. DOI: <https://10.1038/s41467-020-17240-2>
6. Ronit A, Berg RMG, Bay JT, Haugaard AK, Ahlström MG, Burgdorf KS, et al. Compartmental immunophenotyping in COVID-19 ARDS: A case series. *J Allergy Clin Immunol.* 2021 Jan;147(1):81-91. DOI: <https://10.1016/j.jaci.2020.09.009>
7. Wang F, Nie J, Wang H, Zhao Q, Xiong Y, Deng L, et al. Characteristics of Peripheral Lymphocyte Subset Alteration in COVID-19 Pneumonia. *J Infect Dis.* 2020 Mar 30;jiaa150. DOI: <https://10.1093/infdis/jiaa150>
8. Rutkowska E, Kwiecień I, Kulik K, Chelstowska B, Kłos K, Rzepecki P, et al. Usefulness of the New Hematological Parameter: Reactive Lymphocytes RE-LYMP with Flow Cytometry Markers of Inflammation in COVID-19. *Cells.* 2021 Jan;10(1):82. DOI: <https://10.3390/cells10010082>
9. Calvet J, Gratacós J, Amengual MJ, Llop M, Navarro M, Moreno A, et al. CD4 and CD8 Lymphocyte Counts as Surrogate Early Markers for Progression in SARS-CoV-2 Pneumonia: A Prospective Study. *Viruses.* 2020 Nov 9;12(11):1277. DOI: <https://10.3390/v12111277>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Contribuciones de los autores

Anamary Suárez Reyes: Realizó aportes importantes a la concepción del artículo, trabajó en la selección de la bibliografía utilizada, en la redacción del borrador, la revisión crítica del contenido intelectual y en la aprobación final del artículo.

Beatriz Amat Valdés: Realizó aportes importantes a la concepción del artículo, trabajó en la selección de la bibliografía utilizada, en la redacción del borrador, la revisión crítica del contenido intelectual y en la aprobación final del artículo.