

TRABAJO ORIGINAL

Las neumonías virales y la inmunosenescencia en época de Coronavirus

P. Mariana Corti*

*Médica Geriátrica. Centro que ha apoyado el trabajo: OSPEDYC.

Correo electrónico: Mc1666090@gmail.com

Conflictos de interés: La autora declara no poseer ningún conflicto de interés y/o financiación.

Recibido el 1 de abril de 2020; aceptado el 14 de abril de 2020.

Viral pneumonia and immunosenescence in the Coronavirus era

Pneumonia viral e imunosenescência na era dos Coronavírus

RESUMEN

La pandemia de Coronavirus nos lleva a replantearnos terapéuticas otras a las clásicas con el fin de hacer frente a la consecuencia más dramática: la vulnerabilidad de los adultos mayores a la infección y su alta mortalidad. Se presenta aquí una revisión del tema para plantearnos estrategias terapéuticas nuevas y atípicas en función de las bases biológicas propias de la senescencia que involucran la susceptibilidad de estos pacientes y su importante morbimortalidad. Hidroxicloroquina, Azitromicina y la suplementación con Vitamina D antes del pico infectológico... una opción a tener en cuenta?

Palabras clave: *Coronavirus, Inmunosenescencia, Vitamina D, Azitromicina, Hidroxicloroquina*

ABSTRACT

The Coronavirus pandemic leads us to rethink other therapeutics to the classic ones in order to face the most dramatic consequence: the vulnerability of older adults to infection and their high mortality. A review of the subject is presented here to consider new and atypical therapeutic strategies based on the biological bases of senescence that involve the susceptibility of these patients and their significant morbidity and mortality. Hydroxychloroquine, Azithromycin and Vitamin D supplementation before the infectious peak ... an option to consider?

Key words: *Coronavirus, Immunosenescence, Vitamin D, Azithromycin, Hydroxychloroquine*

La pandemia de Coronavirus y la susceptibilidad aumentada en la población de edad avanzada nos lleva a replantearnos medidas terapéuticas inmediatas las cuales deben ser adaptadas a la fisiopatología de las infecciones virales en un contexto particular: el del envejecimiento.

El sistema inmunitario es afectado en el envejecimiento y sufre cambios no menores vinculados con la edad. De todas las alteraciones que el envejeci-

miento produce la más importante puede ser el deterioro de la respuesta inmunológica, quien parece ser el responsable de la mortalidad. Esta respuesta no se acompaña del deterioro progresivo de la función inmunitaria sino más bien de una remodelación que impresiona ser adaptativa. El envejecimiento se acompaña de una disminución de la autorrenovación de las células madres hematopoyéticas y de la involución del timo. Esto último es la causa de una disminución de la producción de células T y de una baja

en su repertorio. En ello participa la acumulación de los radicales libres de oxígeno, el descenso de la autofagia que reduce el desapego de las mitocondrias dañadas y proteínas celulares, un estado inflamatorio NF-kappa B dependiente en el hipotálamo que lleva al descenso paulatino neuroendocrino y a la disregulación en el metabolismo de la glucosa que juntos impresionan tener un rol importante.

El sistema inmunológico está compuesto por la inmunidad innata y la adaptativa. La primera está compuesta por neutrófilos monocitos y macrófagos y las células dendríticas. Los neutrófilos son las primeras células en llegar al lugar de la agresión, pero viven poco tiempo y mueren por apoptosis si no son estimulados, sin embargo ante estímulos proinflamatorios como polisacáridos liposomales pueden vivir mucho tiempo más. El número de neutrófilos es alto en los ancianos.

Los cambios en los macrófagos están marcados por una disminución en la secreción de TNF, citoquina proinflamatoria clave ya que junto con la Il-1 son esenciales para la secreción de otras interleuquinas por la médula ósea como la Il-6, y la 11 y los factores estimulantes de colonias de monocitos y macrófagos. También existe una disminución en la secreción de IL-7 la cual se la considera de supervivencia y es esencial para el desarrollo de los linfocitos.

El sistema inmunológico detecta a los agresores usando receptores de reconocimiento de patrones, como los TRL. Estos reconocen patrones moleculares específicos presentes en la superficie de los patógenos. La interacción entre los TRL y el agente infeccioso estimula una enorme cantidad de péptidos antibacterianos que producen la muerte del agresor y generan una respuesta inflamatoria a través de la secreción de citoquinas entre otros. Los monocitos se ven afectados por una disminución de la expresión superficial de TLR1, reducción a la mitad de la función de los TLR y reducción de las respuestas inmunomoduladoras.

Pero los cambios críticos se ven en las poblaciones de células T. El número de células T esta conservado en

el envejecimiento fisiológico pero existe un aumento de células inmaduras, una disminución de células maduras, y un retardo en el desencadenamiento de la activación. Hay una alteración de la respuesta proliferativa, disminución en la circulación sanguínea de LT vírgenes en provecho de un aumento de LT memoria. Una característica básica de la inmunidad de los enfermos ancianos es la concentración sérica elevada de citoquinas como la Il-6, la Il-15, la Il-8, y TNF, estas participan además de en el sistema inmunológico, en otras áreas, afectándolas, como el musculo, hueso, hematopoyesis, función cardiaca y cognición.

Las consecuencias son el aumento del riesgo de padecer enfermedades infecciosas y más graves, la alteración de la respuesta proliferativa y de los linfocitos. Ya que de lo que depende una respuesta adaptada contra un patógeno es la cantidad y virulencia del antígeno, de la cantidad de linfocitos específicos del antígeno, de las capacidades proliferativas de los linfocitos y de las capacidades de diferenciación de los linfocitos. Hay menor proliferación celular y mayor resistencia a la apoptosis. Esta última está regulada no solo por el control de la velocidad de división celular sino también por el control de la velocidad de muerte celular. Cuando las células ya no se necesitan o cuando sugieren una amenaza para el organismo sufren una muerte programada suicida o apoptosis. Este proceso implica una cascada proteolítica específica. Los 2 tipos de muerte celular programada, la autofagica como la apoptosis cumplen un rol fundamental en el desarrollo y diferenciación de las células del organismo y de mantenimiento de la homeostasis de los tejidos. Se consideran una señal de alarma ante diversos estímulos, entre ellos las infecciones virales.

La gran especificidad que existe entre un virus y la célula que infecta es el resultado de una serie de interacciones que se establecen entre las partículas del virus (proteínas y genoma) con los componentes celulares, que en algunos casos son inducidos por la infección misma. Los virus utilizan diversas moléculas celulares (lípidos, carbohidratos, proteínas) para unirse a la célula, penetrarla y luego replicar y ensamblar su genoma en nuevas partículas virales. Las células de-

tectan la presencia del virus por los cambios bioquímicos asociados a la infección y establece uno o varios tipos de respuesta para enfrentarlo. La apoptosis es un ejemplo de respuesta. Sin embargo en la mayoría de los casos esta estrategia natural no es exitosa y menos en la edad avanzada, no solo porque es por definición deficiente sino porque el virus ha desarrollado mecanismos que le permite modularla, evadirla o contrarrestarla.

En la era de los años 60, Hayflick observó que las células de mamífero tenían una longevidad limitada, representándolo a nivel celular. Demostró que las células en cultivo pueden multiplicarse en número fijo de veces (60 a 70 en humanos), podían mantenerse luego vivas pero no podían proliferar nuevamente. Este fenómeno de Hayflick o senescencia celular ocurre como resultado del acortamiento gradual de los telómeros que ocurre cada vez que una célula se divide. Muchos estímulos tales como los radicales libres mencionados anteriormente, o la activación inoportuna de oncogenes o ciertos medicamentos llevan a un fenotipo celular indistinguible del descrito por Hayflick. Hoy se sabe que la senescencia celular activada por p53 o pRB es un mecanismo antitumoral a la par con la apoptosis. Campisi demostró que las células senescentes, *in vivo* e *in vitro*, son capaces de modular el fenotipo de células adyacentes o cercanas.

Otro de los mecanismos de respuesta antiviral más generales de la célula humana incluye la activación de una proteína la Proteinkinasa, dependiente de ARN de doble cadena (PKR). La consecuencia de esta activación es la fosforilación de factores celulares que, si se mantiene por tiempos prolongados, promueven la muerte celular por un algún mecanismo activo. Muchos virus tienen mecanismos que bloquean o modulan este proceso para lograr una infección productiva. Los virus con genoma a ARN (como los coronavirus) generalmente tienen ciclos de replicación de corta duración y codifican para proteínas con actividad proapoptótica. Estos pueden inducir apoptosis sin que les afecte ya que completan su replicación antes de la dispersión apoptótica. Las proteínas de los coronavirus son cortadas por caspasas (proteínas involucradas

en los mecanismos de apoptosis) sin que esto afecte el rendimiento de la progenie viral, lo que sugiere que la respuesta apoptótica de la célula infectada no tiene un efecto negativo y mismo podría ser positivo.

En la antigüedad se presumía que las infecciones eran las que desencadenaban el raquitismo. Se vio una elevada prevalencia de raquitismo en Glasgow (Escocia) a principios del siglo XX. Los casos se atribuían a la mayor predisposición a las infecciones respiratorias, en el contexto de hacinamiento y contaminación industrial. Posteriormente se vio que la deficiencia de vitaminas liposolubles se relacionaba con estos procesos y que los casos mortales de raquitismo se atribuían a complicaciones infecciosas y comenzaron las hipótesis entre infecciones y vitamina D. La 1,25-(OH)₂-vitamina D es la forma activa de la molécula, la cual se une con el VDR para formar un complejo que se trasloca a un sitio intranuclear. Los VDR se han descrito en más de 30 tejidos diferentes, incluyendo el corazón, el intestino, el hígado, los riñones, los pulmones y distintas células del sistema inmunitario (timo, LT y B de la médula ósea). La interacción de la 1,25-(OH)₂-vitamina D con el VDR desencadena la formación de heterodímeros con el receptor RXR de retinoides, que se unen con el ADN para generar la regulación de la transcripción de más de 200 proteínas involucradas no solo con el metabolismo del calcio, sino también en la proliferación y diferenciación celular e inmunitaria. Tanto las células presentadoras de antígenos (dendríticas) como los macrófagos y los linfocitos T y B expresan el VDR en forma constitutiva o luego de ser estimulados. La forma activa de la vitamina D puede inhibir la maduración de las células dendríticas así como generar una influencia en la expresión génica del perfil de citoquinas producidos por los LT. Se asocia a una estimulación de la inmunidad innata. La acción de esta hormona en esta etapa de la respuesta inmunitaria depende de las concentraciones tisulares de la 1,25-(OH)₂-vitamina D y se encuentran reguladas por la enzima de activación (1-alfa-hidroxilasa o CYP27b1) y por la enzima que interviene en su catabolismo (24-hidroxilasa o CYP24). El sistema de inmunidad innata se inicia con la barrera epitelial. Cuando los patógenos invaden al hospedero, son reconocidos

por un grupo de receptores presentes en la membrana de los macrófagos denominados receptores tipo toll (TLR). La estimulación de estos se asocia con la activación de proteínas adaptadoras que desencadenan procesos de señalización que desembocan la gran mayoría en la vía del Factor Nuclear kappa-beta. La interacción con los VDR se vincula con la estimulación del procesamiento de los antígenos, la fagocitosis y la producción de TNF alfa e Il-beta. Por otra parte los macrófagos pueden producir localmente 1,25-(OH)₂-vitamina D ya que expresan CYP27b1 pero no sintetizan la enzima necesaria para su catabolismo la CYP24. La activación de los sistemas de los TLR en los macrófagos es un mecanismo que permite explicar la causa por la que los pacientes con fuentes extrarrenales de vitamina D (macrófagos, granulomas) no pueden regular en decremento la síntesis de esta molécula. Por otro lado la unión de los TLR tipo II con su ligando tipo I (TLR/1L) se asocia con la producción de péptidos antimicrobianos, en un proceso dependiente de la vitamina D. Se postula que una concentración adecuada de 25-OH-Vitamina D podría precipitar la producción de variantes específicas de estos péptidos contra las formas intracelulares de Mycobacterium Tuberculosis en los macrófagos inducidos por la IL15. Se considera que la vitamina D actúa mediante las vías de las citoquinas para formar defensinas, un grupo de péptidos antimicrobianos asociados a la destrucción de bacterias intracelulares. Las acciones mediadas por la activación del VDR en el contexto de las infecciones podrían asociarse con efectos intracrinicos (en la misma célula) o paracrinicos (en las células vecinas). La vitamina D de los macrófagos podría modificar el riesgo de padecer infecciones de la vía aérea como las neumonías. Aunque se ha atribuido su efecto a la disminución de la fuerza del diafragma y de los músculos intercostales se considera que la disfunción inmunitaria representa una variable de importancia. Otro concepto interesante de la vitamina D es que en la rata la 1,25-(OH)₂-vitamina D controla el gen de la renina, si se invalida el gen VDR se induce una HTA con renina elevada. Estudios recientes hacen sospechar el efecto negativo de los tratamientos con inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina y sistema renina angiotensina en los pacientes infectados por

Coronavirus. Muy interesantes son los resultados de los pacientes con enfermedades reumatológicas que en su esquema terapéutico se incluyó la suplementación con vitamina D.

Surge entonces en estos días la posibilidad de utilización de hidroxiclороquina para tratar las neumonías graves por Coronavirus a dosis reumatológicas asociado a Azitromicina. Estos increíbles inmunomoduladores...

Los efectos de los macrolidos en la células del huésped asocian alteraciones reológicas y en la producción de mucina. Producen alteraciones en la función del leucocito, expresión de citoquinas, y la producción de mucus. Los estudios in vitro y animales evidencian los efectos inhibitorios sobre la migración del neutrófilo y la generación de radicales superoxido por el neutrófilo. La azitromicina induce la apoptosis de linfocitos y neutrófilos. Sus acciones se ven modificadas en presencia de un patógeno. Estos alteran los procesos de quimiotaxis, migración y activación celular además de poseer esencialmente efectos bacteriostáticos y a altas dosis bactericidas. Disminuyen la producción de citoquinas proinflamatorias y con ello la fiebre y la anorexia endógena (disminuyen el hipermetabolismo). Estos efectos son causados por la alteración que inducen a nivel de la transcripción celular a través del defecto de unión de diversos transcritores como el Factor Nuclear kappa-beta.

La Hidroxiclороquina su principal efecto consiste en la interrupción del procesamiento de los antígenos por parte de las células dendríticas. Importante tropismo liposomal, aumentan el pH en su interior y degradan los antígenos impidiendo el imprescindible conjunto antígeno-HLA para estimular a los LT CD4, bloqueando el sistema inmune, disminuyen la producción de citoquinas proinflamatorias como la IL-12 y TNF alfa.

El gran desafío biológico es la comprensión de los mecanismos celulares y moleculares responsables del deterioro funcional del que padecen los adultos mayores.

El envejecimiento afecta a casi todas las especies existentes en nuestro planeta y a pesar de los temores e incertidumbres a los que asociamos la vejez es el estado que todo humano desea alcanzar.

Bibliografía

1. Cómo los virus modulan y aprovechan la muerte celular programada, Ernesto Méndez Salinas y Carlos F. Arias Ortíz.
2. Relación entre la vitamina D y la inmunidad innata, Dr. Chesney R *Journal of Pediatrics* 156(5):698-703, May 2010
3. Briot K., Audran M., Cortet B., Fardellone P., Marcelli C., Orsel P., Vellas B., Thomas T., Roux C., Vitamine D : effets osseux et extra-osseux. Recommandations de bon usage. *La Lettre du Rhumatologue*, 2008, 342, 3-7.
4. Souberbielle J.-C., Prié D., Courbebaisse M., Friedlander G., Houillier P., Maruani G., Cavalier E., Cormier C., Actualités sur les effets de la vitamine D et l'évaluation du statut vitamínique D. *Annales d'Endocrinologie*.
5. Utilidad de los macrólidos como antiinflamatorios en las enfermedades respiratorias Usefulness of Macrolides as Anti-Inflammatories in Respiratory Diseases Daniel Sevilla-Sánchez, Dolors Soy-Munera, N. Néstor Soler-Porcarb, a Servicio de Farmacia, Hospital Clínica de Barcelona, Barcelona, España b CIBER de Enfermedades Respiratorias, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España c Servicio de Neumología, Institut Clínic del Tòrax, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España.
6. Aspectos novedosos de la neumonía comunitaria, Dr Alfredo Arredondo Bruce, *AMC* vol 15. No.4, Camaguey, jul-ago.2011.
7. Biología del envejecimiento, Biology of aging, Viviana Pérez¹, Felipe Sierra². ¹Barshop Institute for Longevity and Aging Studies, The University of Texas Health Science Center at San Antonio, San Antonio, Texas, USA. ²National Institute on Aging, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA.