



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Editorial

Inmunología en COVID-19; mucho más allá del diagnóstico de la infección o de la vacunación



Immunology in COVID-19; more than diagnosis of infection or the basis of vaccination

Natalia Egri y Manel Juan*

Servei d'Immunologia, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

A lo largo del último año y medio de la pandemia toda la población se ha familiarizado con la importancia de tener una qPCR (técnica de referencia de detección directa) para el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2 (del inglés, *severe acute respiratory syndrome coronavirus-2*), sobre los anticuerpos y los conceptos de inmunización.

A pesar de todo este «entrenamiento intensivo», en muchos aspectos (especialmente los asociados a la respuesta inmunitaria y la inmunización) se siguen manteniendo imprecisiones conceptuales.

Muchas veces estos conceptos han sido extendidos por diversos especialistas y, posiblemente, los inmunólogos no hemos sabido explicarlos de forma adecuada (o no hemos sido escuchados de forma adecuada), por lo que se han perpetuado pensamientos equívocos, como fiar el diagnóstico a una IgM o IgG frente a SARS-CoV-2, hablar de protección solo con base en los anticuerpos y vacunar a los ya inmunizados. En este comentario queremos centrarnos en analizar los conceptos más básicos que se han utilizado de manera amplia, y no siempre precisa, a lo largo de esta pandemia.

Las pruebas serológicas dan información acerca de la inmunidad humoral, pero no son un marcador específico de infección. Un resultado de IgM positivo para SARS-CoV-2 no siempre equivale a una infección aguda o reciente, ya que esta IgM positiva puede persistir meses en ausencia de carga viral detectable. Como ocurre con otras infecciones, las pruebas serológicas son muy útiles para el cribado, pero solo deben ser utilizadas para diagnóstico cuando no hay opción de acceder a la técnica de detección directa, como la qPCR¹. La presencia de IgG no indica que la infección haya pasado, pero sí que la respuesta inmunitaria ha seguido su curso.

Otro concepto para clarificar es el papel de la inmunidad innata. En la infección por SARS-CoV-2 la respuesta inmunitaria innata representa la primera línea de defensa y es esencial tanto para la contención viral como para el desarrollo de los cuadros de hiperinflamación asociados a las patologías más graves. Entre sus moléculas destacan las citocinas, de las que los interferones (IFN)

de tipo I (IFN- α , IFN- β y otros como el IFN- ω) son el paradigma y, en el grupo de componentes celulares, son las células NK las que pueden eliminar las células infectadas por el virus². En general, los IFN de tipo I se producen en las mismas células infectadas y son un mecanismo de inmunidad intrínseco de casi todas las células del organismo. Existen diversos IFN de tipo I, pero, en la infección por SARS-CoV-2, el IFN- α y el IFN- ω parecen desempeñar un papel central³ en el control de la infección: algunos defectos intrínsecos y bloqueos por autoanticuerpos se han relacionado con algunos casos de mayor gravedad.

Asociado a la inmunidad innata existe el concepto de inmunidad entrenada, por el cual el sistema innato puede mejorar con el «entrenamiento» de contactos previos. La epigenética es uno de los mecanismos más claramente implicados y, en el caso de la infección por SARS-CoV-2, puede explicar algunas buenas respuestas a la infección y algunos cuadros asintomáticos o paucisintomáticos que, conviene recordar, son (afortunadamente) los más frecuentes para la mayoría de los individuos sanos.

El SARS-CoV-2 es un virus y, como tal, un patógeno intracitoplasmático y, en la mayoría de las respuestas contra patógenos intracelulares, es la citotoxicidad (la muerte de la célula infectada) la que conseguirá su eliminación. Junto a las células NK, la respuesta citotóxica específica de la inmunidad adaptativa dispone de los linfocitos T citotóxicos como principal elemento efector para esta eliminación del virus. La respuesta de los linfocitos T también coordinará la respuesta humoral, puesto que hacen que los linfocitos B puedan desarrollar y mejorar los anticuerpos específicos contra proteínas de superficie viral. Aunque es cierto que estos anticuerpos pueden bloquear la interacción con el receptor celular, impidiendo la entrada a nuevas células infectables (esta función es realizada por los anticuerpos que conocemos como neutralizantes) y evitando la difusión viral⁴, los anticuerpos de por sí no eliminan la infección: bloquean la propagación y eliminan virus en los espacios extracelulares (especialmente IgA en secreciones); sin embargo, los linfocitos T sí pueden eliminar una infección establecida.

Afortunadamente para el control de esta pandemia, en casi todos los pacientes, la generación de memoria induce protección frente a una segunda infección. Este hecho, evidenciado tanto en la inmunización generada por la infección natural como en la inducida por las

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: mjuan@clinic.cat (M. Juan).

vacunas, es inherente a la memoria inmunológica de la respuesta inmunitaria adaptativa o específica y es la base para una protección duradera. Junto a los anticuerpos participan los linfocitos B de memoria y, de manera menos conocida pero imprescindible, los linfocitos T CD4+ o CD8+ de memoria⁵. En realidad, no existe memoria inmunitaria sin linfocitos T y, aunque no es frecuente, sí que puede haberla sin anticuerpos o linfocitos B. De hecho, los anticuerpos no son detectados en todos los pacientes infectados, sobre todo en formas menos graves de enfermedad⁶ o, lógicamente, en algunas personas con inmunodeficiencias humorales de base genética que también resuelven la infección. En cambio, la respuesta celular T CD4+ y CD8+ sí se detecta en casi todos los pacientes que se recuperan de la COVID-19.

La respuesta de células T puede ser el primer signo de respuesta inmunitaria frente a SARS-CoV-2, que aparece antes que la respuesta de anticuerpos^{6,7}. Si bien la inmunidad celular adaptativa es fundamental para la resolución de la infección, también desempeña un papel relevante en el desarrollo de enfermedad grave, con la fase hiperinflamatoria característica.

La inmunización posvacunal desarrolla protección por un mecanismo equivalente, en el que la respuesta linfocitaria T es y debe ser fundamental. Sin embargo, a día de hoy muchos (incluyendo los principales artículos científicos) siguen centrando la evaluación de la protección contra el SARS-CoV-2 solo en los anticuerpos, cuando sabemos que los que realmente van a eliminar el virus y nos van a proteger de posibles reinfecciones son los linfocitos T. Es comprensible, por la mayor simplicidad de la evaluación de los anticuerpos y su relación directa con la respuesta T, pero es evidente que se trata de un marcador subrogado de esta respuesta realmente protectora.

Uno de los pocos estudios publicados que ha evaluado la respuesta vacunal mediante la determinación no solo de la inmunidad humoral sino también celular, en trasplantados renales, es el trabajo de Cucchiari et al., en el que hubo 41 pacientes que, tras la inmunización con la vacuna de RNAm-1273 (desarrollada por Moderna & NIH), no tenían respuesta de anticuerpos, pero sí tenían inmunidad celular específica frente a SARS-CoV-2 y, por lo tanto, debían considerarse inmunizados, es decir, con respuesta vacunal^{8,9}.

Otro tema que ha generado debate es la vacunación en aquellas personas que han pasado la infección por SARS-CoV-2. ¿Qué aporta vacunar a este grupo?, ¿tendrán mejor respuesta inmunitaria en caso de reinfección?, ¿estará mejor protegido alguien que ha pasado la infección y no recibió vacunación que alguien que pasó la infección y posteriormente se vacunó? Uno de los argumentos para vacunar a los que ya han pasado la COVID-19 fue el desconocimiento de cuánto podría durar la inmunización «natural» postinfección. Pero lo que por ahora sabemos de los datos de otras infecciones similares (SARS-CoV-1 y MERS) y, sobre todo, de la reciente demostración de células plasmáticas de vida larga¹⁰ junto a los linfocitos T de memoria ya definidos, es que la capacidad de protección puede desarrollarse a lo largo de décadas, lo que para algunos significa que puede existir una protección de por vida. Aunque no podrá confirmarse hasta que pase el tiempo correspondiente, esta es la hipótesis más plausible, aunque sorprendentemente suele defenderse la hipótesis contraria.

Con relación a la memoria inmunológica, un aspecto destacable es el concepto de inmunidad híbrida. Esta hace referencia a la combinación de la inmunidad natural frente a SARS-CoV-2 junto con la inmunidad generada por la vacuna, en la que las células B de memoria y los linfocitos T CD4+ generan un aumento de la respuesta de anticuerpos y una protección cruzada más amplia frente a las variantes virales¹¹.

Sin embargo, la vacunación de infectados o la revacunación parece más una propuesta basada en la comprensible precaución sociopolítica ante los problemas de nuevas olas de la pandemia y los intereses económicos relacionados con estas vacunas, que no

una necesidad sanitaria clara basada en datos científicos concretos. Detectar o no anticuerpos IgG circulantes, como se ha dicho, no debería ser el argumento real para plantearla. Estudios controlados que vayan más allá de los anticuerpos son los que pueden en realidad demostrar o no la conveniencia de las revacunaciones.

El concepto de protección postinmunización debería plantearse como la dicotomía de «tenerla» o «no tenerla»; aunque existen aspectos cuantificables (anticuerpos o números de linfocitos), la protección adaptativa dependerá de si el individuo tiene respuesta celular de memoria frente a SARS-CoV-2 y estará protegido frente a una reinfección^{12,13}.

Las vacunas autorizadas han demostrado eficacia de hasta el 95% en la prevención de la infección confirmada por laboratorio pocos meses después de la vacunación^{14,15}, un nivel de protección que no es significativamente diferente del 89-95% de protección que se ha estimado después de una infección natural^{16,17}. Esta protección no significa que el individuo en contacto con personas infectadas no pueda evidenciar la reentrada del virus en forma de qPCR: la protección indica que no se desarrollará una enfermedad de mala evolución.

Asociado a la inmunización está el nivel de reducción en la transmisibilidad con la inmunización natural o la posvacunal. En los últimos meses se ha constatado que si bien no es una reducción total sí que es evidente. La reducida capacidad de producción de inmunidad local (evidenciable por anticuerpos de tipo IgA) de las vacunas sistémicas respecto a la inmunización natural puede relacionarse con una mejor capacidad de reducción de la transmisibilidad entre los que han tenido esta «inmunización natural», aunque los datos no han sido hasta el momento confirmados. Esta transmisibilidad reducida pone en evidencia que las vacunas que actúen en las mucosas y lleguen a ser aprobadas en un futuro no muy lejano¹⁸ podrían suponer una clara reducción en la transmisibilidad, necesaria para el control definitivo de la pandemia.

Respecto a la protección de la inmunidad frente a las nuevas variantes, hay que destacar que estas variantes están relacionadas con la zona de interacción de los receptores celulares y no anulan la protección que puedan desarrollar los linfocitos T frente a otras regiones más conservadas. Los linfocitos B tienen un proceso denominado hipermutación somática dependiente de linfocitos T, que es la capacidad de adquirir nuevas especificidades para adaptarse con más rapidez a la nueva variante¹⁹, aunque inicialmente no haya anticuerpos preformados. En este sentido, se ha evaluado el impacto de las variantes de SARS-CoV-2 en la reactividad de las células T CD4+ y CD8+ en donantes convalecientes de COVID-19 y en receptores de vacuna de RNAm y se ha observado un impacto insignificante de las variantes en las respuestas globales de las células T CD4+ y CD8+²⁰.

Un tema actual en discusión es si vacunar con una tercera dosis a grupos de riesgo, como los pacientes inmunodeprimidos, por ejemplo, trasplantados y personas de edad avanzada que no han desarrollado inmunidad celular y, por lo tanto, tampoco humoral, con la pauta completa de una vacuna. Aspecto a considerar, ya que estos grupos de riesgo que no han desarrollado inmunización, además de tener más riesgo de infección grave, podrían tener una replicación viral más prolongada, lo que facilitaría la emergencia de nuevas mutaciones virales. En estos grupos de riesgo a los que no se puede cambiar su situación basal (enfermedad de base, tratamiento o edad) añadir una tercera dosis de forma «heteróloga» (es decir, con una vacuna diferente a la usada de forma primaria) podría ser lo más adecuado, pues permitiría ganar opciones en una situación de fracaso y limitar la inmunogenicidad antivector cuando sea el caso²¹.

La evidencia actual no muestra la necesidad de un uso generalizado de refuerzo de la vacunación en poblaciones que han recibido un régimen de vacunación primaria eficaz. Aunque los beneficios de la vacunación primaria frente a SARS-CoV-2 claramente superan los

riesgos, podríamos potenciar la aparición de fenómenos autoinmunes (como miocarditis, síndrome de Guillain-Barré) o aloinmunes (en pacientes trasplantados), si se administran nuevas dosis más allá de la vacunación primaria, sin establecer con claridad los tiempos entre dosis y sin realizar una exhaustiva valoración previa, científica y epidemiológica, de un posible beneficio²².

Por último, dado que se trata de una pandemia y, como su nombre indica, no es un problema inherente solo a un continente o estado, a día de hoy deberíamos poner el foco en que la población consiga la llamada «inmunidad de grupo», que hace que la infección tenga una capacidad de transmisibilidad irrelevante para la población, cuantificada en niveles del 80-95% de la población. Antes de revacunar a los que ya están inmunizados (si no lo focalizamos erróneamente en determinar niveles de anticuerpos sino en estudiar la persistencia de linfocitos específicos), es más importante llegar a esta cobertura poblacional a nivel mundial para reducir la probabilidad de nuevas variantes que puedan dejarnos sin la protección de la inmunización. Nadie puede ni debe olvidar la bajísima distribución de esta inmunización en países en desarrollo, en especial en el continente africano, y el riesgo de reiniciar otra pandemia.

Conflicto de intereses

Ninguno de los autores tenemos conflicto de intereses.

Financiación

Natalia Egri es beneficiaria de un *Contracte Clinic de Recerca Emili Letang-Josep Font*. CELLNEX - CP042837.

Agradecimientos

CELLNEX - CP042837.

Bibliografía

- Ortiz de Landazuri I, Egri N, Muñoz-Sánchez G, Ortiz-Maldonado V, Bolaño V, Guijarro C, et al. Manufacturing and management of CAR T-cell therapy in «COVID-19s time»: Central versus point of care proposals. *Front Immunol*. 2020;11:1–7.
- Birra D, Benucci M, Landolfi L, Merchionda A, Loi G, Amato P, et al. COVID 19 a clue from innate immunity. *Immunol Res*. 2020;68:161–8.
- Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, Zhang Y, Dorgham K, Béziat V, et al. IgG auto-antibodies against type I IFNs in patients with severe COVID-19. *Science*. 2020;458:1–19.
- Gutierrez L, Beckford J, Alachkar H. Deciphering the TCR repertoire to solve the COVID-19 mystery. *Trends Pharmacol Sci*. 2020;41:518–30.
- Mateus J, Grifoni A, Tarke A, Sidney J, Ramirez S, Dan J, et al. Selective and cross-reactive SARS-CoV-2 cell epitopes in unexposed humans. *Science*. 2020;370:89–94.
- Sekine T, Perez-Potti A, Rivera-Ballesteros O, Strálin K, Gorin JB, Olsson A, et al. Robust T cell immunity in convalescent individuals with asymptomatic or mild COVID-19. *Cell*. 2020;183:158–68.
- Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, Mateus J, Dan JM, Moderbacher CR, et al. Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. *Cell*. 2020;181:1489–501.
- Cucchiari D, Egri N, Bodro M, Herrera S, del Risco-Zevallos J, Casals-Urquiza J, et al. Cellular and humoral response after mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine in kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2021;21:2727–39.
- Herrera S, Colmenero J, Pascal M, Escobedo M, Castel MA, Sole-González E, et al. Cellular and humoral immune response after mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine in liver and heart transplant recipients. *Am J Transplant*. 2021;00:1–9.
- Turner JS, Kim W, Kalaidina E, Goss CW, Raueo AM, Schmitz AJ, et al. SARS-CoV-2 infection induces long-lived bone marrow plasma cells in humans. *Nature*. 2021;595:421–5.
- Crotty S. Hybrid immunity. *Science*. 2021;372:1392–3.
- Deng W, Bao L, Liu J, Xiao C, Liu J, Xue J, et al. Primary exposure to SARS-CoV-2 protects against reinfection in *Rhesus macaques*. *Science*. 2020;369:818–23.
- Chandrashekar A, Liu J, Martino AJ, McMahan K, Mercad NB, Peter L, et al. SARS-CoV-2 infection protects against rechallenge in *Rhesus macaques*. *Science*. 2020;369:812–7.
- Sadoff J, Le Gars M, Shukarev G, Heerwegh D, Truyers C, de Groot AM, et al. Interim results of a phase 1-2a trial of Ad26.COV2.S COVID-19 vaccine. *N Engl J Med*. 2021;384:1824–35.
- Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383:2603–15.
- Lumley SF, O'Donnell D, Stoesser NE, Matthews PC, Howarth A, Hatch SB, et al. Antibody status and incidence of SARS-CoV-2 infection in health care workers. *N Engl J Med*. 2021;384:533–40.
- Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Coyle P, Malek JA, Ahmed AA, Mohamoud YA, et al. SARS-CoV-2 reinfection in a cohort of 43,000 antibody-positive individuals followed for up to 35 weeks. *medRxiv [Internet]*. 2021;2021.01.15.21249731.
- Tiboni M, Casertari L, Illum L. Nasal vaccination against SARS-CoV-2: Synergistic or alternative to intramuscular vaccines? *Int J Pharm [Internet]*. 2021;603:120686.
- Stavnezer J, Guikema JEJ, Schrader CE. Mechanism and regulation of class switch recombination. *Annu Rev Immunol*. 2008;26:261–92.
- Tarke A, Sidney J, Methot N, Yu ED, Zhang Y, Dan JM, et al. Impact of SARS-CoV-2 variants on the total CD4+ and CD8+ T cell reactivity in infected or vaccinated individuals. *Cell Reports Med*. 2021;2:100355.
- Sadarangani M, Marchant A, Kollmann TR. Immunological mechanisms of vaccine-induced protection against COVID-19 in humans. *Nat Rev Immunol*. 2021;21:475–84.
- Krause PR, Fleming TR, Peto R, Longini IM, Figueroa JP, Sterne JAC, et al. Considerations in boosting COVID-19 vaccine immune responses. *Lancet*. 2021;398:1377–80.