

## Punto de vista

11 de septiembre de 2020

# COVID-19 y el camino a la inmunidad

David S. Stephens, MD<sup>1</sup>; M. Juliana McElrath, MD, PhD<sup>2</sup>

afiliaciones de autor [Información del artículo](#)

*JAMA*. 2020; 324 (13): 1279-1281. doi: 10.1001 / jama.2020.16656

Centro de recursos COVID-19

[icono de artículos relacionados](#)

[Relacionado](#)

[Artículos](#)

La aparición de inmunidad adaptativa en respuesta al nuevo *Betacoronavirus*, el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), ocurre dentro de los primeros 7 a 10 días de la infección.<sup>1-3</sup> Comprender las características clave y la evolución de la inmunidad adaptativa mediada por células B y T al SARS-CoV-2 es esencial para pronosticar los resultados de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) y para desarrollar estrategias efectivas para controlar la pandemia. Determinar la memoria inmunológica a largo plazo de las células B y T contra el SARS-CoV-2 también es fundamental para comprender la protección duradera.

En las primeras etapas de la infección se detecta una expansión robusta de células B de memoria y plasmablastos,<sup>2,4</sup> con secreción de anticuerpos IgM e IgA séricos entre el día 5 y 7 e IgG entre el día 7 y 10 desde el inicio de los síntomas. En general, los títulos de IgM e IgA en suero disminuyen después de aproximadamente 28 días ([Figura](#)) y los títulos de IgG alcanzan su punto máximo aproximadamente a los 49 días. Simultáneamente, el SARS-CoV-2 activa las células T en la primera semana de infección, y las células CD4<sup>+</sup> de memoria específicas del virus y las células T CD8<sup>+</sup> supuestamente alcanzan su punto máximo en 2 semanas, pero permanecen detectables a niveles más bajos durante 100 o más días de observación. Grifoni et al<sup>1</sup> y otros<sup>5,6</sup> han identificado el CD4 de memoria específico del SARS-CoV-2<sup>+</sup> Células T en hasta el 100% y células T CD8<sup>+</sup> en aproximadamente el 70% de los pacientes que se recuperan de COVID-19. Aunque el COVID-19 severo se caracteriza por títulos virales altos, citocinas inflamatorias innatas desreguladas y respuestas de quimiocinas y linfopenia prolongada, aumento dependiente de anticuerpos o citocinas de tipo T<sub>H</sub>2 CD4<sup>+</sup> dominantes (p. Ej., IL-4, IL-5, IL -13) no parecen contribuir a la gravedad aguda de COVID-19.

## Figura. Inmunidad adaptativa a la enfermedad por coronavirus 2019

[Ver grande](#)[Descargar](#)

Modelo generalizado de respuestas de células T y células B (plasmablastos, anticuerpos) a la infección por coronavirus 2 (SARS-CoV-2) del síndrome respiratorio agudo severo proyectada durante 1 año después de la infección. Los anticuerpos neutralizantes, las células B de memoria y las células T de memoria CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup> contra el SARS-CoV-2, que se generan

por infección, vacunación o después de la reexposición, son clave en el camino hacia la inmunidad. Las líneas punteadas representan las respuestas máximas de células B, células T y anticuerpos después de la infección.

La magnitud de las respuestas de los anticuerpos y de las células T puede diferir y ser discordante entre los individuos y está influenciada por la gravedad de la enfermedad (asintomática, leve, moderada o grave). Los correlatos inmunitarios de protección aún no están definidos para COVID-19, pero los anticuerpos neutralizantes, especialmente aquellos que reconocen el dominio de unión al receptor viral (RBD) y otros epítomos en la proteína de la punta que previenen la unión posterior del receptor de la enzima II convertidora de angiotensina, fusión de membrana y la entrada viral, es un camino hacia la inmunidad. La magnitud de los títulos de IgG e IgA anti-SARS-CoV-2 a la proteína de pico se correlaciona en pacientes convalecientes con respuestas de células T CD4<sup>+</sup>; y la magnitud de los títulos del ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) de IgG1 e IgG3 RBD se correlaciona fuertemente con la neutralización viral.<sup>2,3</sup>

La generación de anticuerpos neutralizantes dirigidos a la proteína espiga es la base de múltiples vacunas humanas en ensayos clínicos<sup>7</sup> para contrarrestar el SARS-CoV-2, y la neutralización del virus es la base de posibles anticuerpos monoclonales terapéuticos y preventivos que también se encuentran actualmente en ensayos clínicos en humanos. Dichos anticuerpos neutralizantes de virus son protectores en modelos animales de infección por SARS-CoV-2. Anticuerpos neutralizantes potentes y T<sub>H</sub> CD4<sup>+</sup> sesgados-<sup>+</sup> respuestas de células T a la proteína de la espícula proteger contra la infección por SARS-CoV-2 en los pulmones y la mucosa nasal de los primates no humanos sin evidencia de cambios inmunopatológicos.<sup>8</sup> La región RBD de la proteína de pico del SARS-CoV-2 muestra poca homología de secuencia con los coronavirus estacionales.<sup>2</sup> Aunque las variantes en la proteína pico del SARS-CoV-2 (p. Ej., D614G) pueden ser una preocupación, el SARS-CoV-2 tiene una tasa de variación baja y, hasta ahora, no se ha demostrado que tales variantes reduzcan el reconocimiento de epítomos de RBD importantes para neutralización de anticuerpos.

Informes recientes han demostrado una disminución de los anticuerpos neutralizantes IgG contra el SARS-CoV-2 en la convalecencia, lo que aumenta el temor a la susceptibilidad a la reinfección. Los niveles de anticuerpos siempre disminuyen después de la fase aguda de la infección porque la mayoría de los plasmablastos, la respuesta "efectora" de las células B, inducida durante las primeras semanas después de la infección, son de corta duración. Se observa un patrón similar con el efector CD8<sup>+</sup> Respuesta de las células T. Después de esta reducción, la memoria serológica es mantenida por el menor número de células plasmáticas de larga vida que residen en la médula ósea y secretan de forma constitutiva anticuerpos en ausencia de antígeno. La respuesta de recuerdo de anticuerpos proviene de este conjunto de células B de memoria que también son de larga duración. De hecho, se ha demostrado que las células de memoria circulantes raras producen anticuerpos neutralizantes muy potentes cuando los títulos de neutralización en suero son bajos.<sup>3</sup> Por lo tanto, una disminución temprana de los niveles de anticuerpos neutralizantes no debería ser motivo de preocupación. La clave es a qué

niveles se estabilizan los títulos de anticuerpos después de la infección natural o la vacunación. Esto representa la generación de células plasmáticas de larga duración para proteger contra infecciones posteriores.

Aproximadamente un tercio de los pacientes que se han recuperado de COVID-19 tienen anticuerpos con títulos anti-RBD bajos y actividad neutralizante viral baja, especialmente entre aquellos que han tenido una enfermedad leve o asintomática. Dada la amplia gama de enfermedades clínicas, se espera esta variabilidad en las respuestas de anticuerpos entre los pacientes con COVID-19. La carga de antígenos es un factor importante de la magnitud de la respuesta, ya que los títulos de anticuerpos neutralizantes más altos se encuentran en la enfermedad grave,<sup>3</sup> pero también podrían estar involucrados otros factores. Con base en modelos de dinámica de inmunidad y reinfección de los coronavirus del resfriado común, coronavirus humano (HCoV) OC43, HCoV 229E y HCoV HKU1, se ha sugerido una inmunidad protectora limitada contra el SARS-CoV-2. En un estudio que involucró un desafío humano a un coronavirus circulante (HCoV 229E), los anticuerpos IgG e IgA disminuyeron durante el primer año después del desafío nasal viral, lo que sugiere que la protección contra infecciones repetidas con coronavirus del resfriado común dura solo 1 o 2 años.<sup>9</sup> Sin embargo, después de la reexposición experimental con la misma cepa de HCoV 229E al año, ningún individuo que había sido previamente infectado desarrolló un resfriado y todos tuvieron una duración más corta de diseminación del virus detectable. Por tanto, se puede conservar al menos la inmunidad específica de la cepa a la enfermedad clínica por coronavirus a pesar de la rápida disminución de los anticuerpos. En primates no humanos, la infección por SARS-CoV-2 protege contra la reinfección.<sup>10</sup> Más de 8 meses después del brote y después de millones de infecciones en todo el mundo, están apareciendo informes de casos anecdóticos de reinfección, principalmente después de la enfermedad inicial leve por COVID-19. Aunque el perfil inmunológico completo de estos individuos no está claro, la reinfección con SARS-CoV-2 sugiere que la respuesta inmune humana natural puede no proporcionar inmunidad esterilizante pero que puede acortar la diseminación viral, reducir la propagación y prevenir enfermedades.

Las células T de memoria CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup> específicas del SARS-CoV-2 también se generan en enfermedades asintomáticas o graves,<sup>1,5,6</sup> que exhiben actividades citotóxicas y expresan citocinas antivirales, características que pueden controlar la replicación viral y prevenir infecciones graves recurrentes. Análisis de CD4<sup>+</sup> respuestas de células T indican una polarización predominante a una T<sub>H</sub> 1 tipo,<sup>1</sup> Aunque las funciones T<sub>H</sub> 17 y T<sub>H</sub> 2 citocinas y células T citotóxicas en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda COVID-19 necesita una mayor claridad. Se informa que los individuos con enfermedad leve o asintomática exhiben respuestas robustas de células T de memoria meses después de la infección por COVID-19. Sin embargo, se desconoce si las células T de memoria en ausencia de anticuerpos circulantes detectables protegen contra el SARS-CoV-2. Por lo tanto, la identificación de células T específicas del SARS-COV-2 o su huella de receptor molecular<sup>4</sup> puede tener utilidad futura para evaluar la exposición al SARS-CoV-2 antes de que surjan los anticuerpos y después de su declive. En la

actualidad, la comprensión completa de las contribuciones de las células T en la prevención de COVID-19 grave está limitada por el uso de diferentes métodos para identificar y perfilar estas respuestas y por su uso en gran medida en análisis transversales de grupos de enfermedades. Además, las investigaciones se han centrado en las respuestas de las células T circulantes en el COVID-19 agudo, a menudo durante períodos de linfopenia marcada<sup>4</sup>; por tanto, se sabe poco sobre su capacidad funcional en el pulmón y otros tejidos para ejercer un papel protector antivírico o inmunopatogénico citotóxico en la convalecencia.

Datos sustanciales demuestran ahora la presencia de inmunidad de células T preexistente al SARS-CoV-2 en donantes de sangre antes de la pandemia de COVID-19 o más recientemente entre aquellos sin infección.<sup>1,5,6</sup> Las células T CD4<sup>+</sup> memoria se encuentran en frecuencias más altas que las células T CD8<sup>+</sup>, y probablemente representan respuestas inducidas por una infección previa con otros *betacoronavirus* endémicos humanos que se sabe que causan el resfriado común. Tales células T pueden reconocer epítomos<sup>1</sup> conocidos o predichos dentro de la nucleocápside (proteína N) y proteínas estructurales de espiga, así como las proteínas no estructurales (NSP), NSP7 y NSP13.<sup>5</sup> Las células T reactivas al SARS-CoV-2 también se observan en los contactos domésticos de pacientes infectados con el SARS-CoV-2, y los estudios futuros pueden determinar si las células T con reactividad cruzada de infecciones anteriores por coronavirus se han potenciado con la exposición al SARS-CoV-2. Las implicaciones biológicas de estos hallazgos serán significativas si las células T preexistentes configuran el repertorio inmune a la exposición al SARS-CoV-2 y después de la vacunación, así como si influyen en la gravedad de COVID-19. En general, estos datos sugieren que las células T son otro nivel de inmunidad a nivel de población contra COVID-19.

Los datos de seroprevalencia (anticuerpos contra la proteína de pico de SARS-CoV-2) estiman que puede haber 10 veces más infecciones de SARS-CoV-2 que el número de casos notificados. Por tanto, es posible que entre 40 y 50 millones (del 12% al 15% de la población de EE. UU.) Hasta la fecha hayan sido infectados con una respuesta serológica detectable al SARS-CoV-2. Sin embargo, no es prudente confiar en la inmunidad natural basada en la población, especialmente para las poblaciones en riesgo de una mayor gravedad de la enfermedad. Aumentar los anticuerpos neutralizantes específicos y la inmunidad T<sub>H</sub>1 a niveles altos con una vacuna eficaz, independientemente del estado inmunológico previo, puede proteger aún más a estos individuos.

Las vacunas COVID-19 en desarrollo diseñadas para prevenir la infección clínica, la gravedad de la enfermedad, o ambas, muestran la inducción de una respuesta inmune anamnésica a la proteína de pico con una segunda dosis<sup>7</sup> y pueden generar niveles altos de anticuerpos neutralizantes comparables o mayores que los observados en muestras de suero de pacientes. La inducción de suficientes células T auxiliares foliculares CD4<sup>+</sup> y la inclusión de refuerzos de vacuna, empleadas para varias otras vacunas donde los niveles de anticuerpos circulantes son críticos para la protección, pueden ser necesarias para mantener los niveles de anticuerpos neutralizantes anti-SARS-CoV-

2. Potenciar los antivirales CD8<sup>+</sup> y T<sub>H</sub>1 CD4<sup>+</sup> Las células T que reconocen espigas y epítomos de otras regiones conservadas del proteoma también pueden ser cruciales para limitar la replicación y la gravedad de la enfermedad. El SARS-COV-2 bien puede seguir el camino de los coronavirus anteriores y volverse endémico en la población como otro virus del resfriado común.

Por lo tanto, en los pocos meses "cortos" desde el reconocimiento de este virus, se están desentrañando dos caminos clave para la inmunidad adaptativa COVID-19 y las vacunas que aprovechan este conocimiento están en rápido desarrollo.

[Volver arriba](#)

## Información del artículo

**Autor para correspondencia:** David S. Stephens, MD, Facultad de Medicina de la Universidad de Emory, Centro de Ciencias de la Salud Robert W. Woodruff, Universidad de Emory, 1440 Clifton Rd NE, # 420, Atlanta, GA 30322 ( [dstep01@emory.edu](mailto:dstep01@emory.edu) ).

**Publicado en línea:** 11 de septiembre de 2020. doi: [10.1001 / jama.2020.16656](https://doi.org/10.1001/jama.2020.16656)

**Divulgación de conflictos de intereses:** los doctores Stephens y McElrath informaron que cuentan con el apoyo de los premios UM1AI148684 (Emory University) y UM1AI068618 (Fred Hutchinson Cancer Research Center) del Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas (NIAID) y son miembros del NIAID Infectious Diseases. Consorcio de Investigación Clínica - Unidades de Evaluación de Vacunas y Tratamiento y Redes de Prevención de COVID. La Dra. McElrath informó que es miembro de la Red de ensayos de vacunas contra el VIH.

**Descargo de responsabilidad:** Las conclusiones de este informe pertenecen a los autores y no representan necesariamente las opiniones de las instituciones respectivas o los Institutos Nacionales de Salud.

**Contribuciones adicionales:** Agradecemos a Rafi Ahmed, PhD, por revisar el manuscrito y a Michael Konomos, MS, CMI, por la aportación de ilustraciones, por lo que ninguno fue compensado.

## Referencias

1.  
Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, et al. Dianas de las respuestas de las células T al coronavirus SARS-CoV-2 en humanos con enfermedad COVID-19 e individuos no expuestos. *Celular*. 2020; 181 (7): 1489-1501.e15. doi: [10.1016 / j.cell.2020.05.015](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.015) PubMedGoogle AcadémicoCrossref

2.

Suthar MS, Zimmerman MG, Kauffman RC, et al. Generación rápida de respuestas de anticuerpos neutralizantes en pacientes con COVID-19. *Cell Rep Med* . 2020; 1 (3): 100040. Publicado en línea el 23 de junio de 2020. doi: [10.1016 / j.xcrm.2020.100040](https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2020.100040) PubMedGoogle Académico

3.

Robbiani DF, Gaebler C, Muecksch F y col. Respuestas de anticuerpos convergentes al SARS-CoV-2 en individuos convalecientes. *Naturaleza* . Publicado en línea el 18 de junio de 2020. doi: [10.1038 / s41586-020-2456-9](https://doi.org/10.1038 / s41586-020-2456-9) PubMedGoogle Académico

4.

Mathew D, Giles JR, Baxter AE, et al; Unidad de procesamiento UPenn COVID. El perfil inmunológico profundo de los pacientes con COVID-19 revela distintos inmunitipos con implicaciones terapéuticas. *La ciencia* . Publicado en línea el 15 de julio de 2020. PubMedGoogle Académico

5.

Le Bert N, Tan AT, Kunasegaran K, et al. Inmunidad de células T específica del SARS-CoV-2 en casos de COVID-19 y SARS, y controles no infectados. *Naturaleza* . Publicado en línea el 15 de julio de 2020. doi: [10.1038 / s41586-020-2550-z](https://doi.org/10.1038 / s41586-020-2550-z) PubMedGoogle Académico

6.

Braun J, Loyal L, Frensch M, et al. Células T reactivas al SARS-CoV-2 en donantes sanos y pacientes con COVID-19. *Naturaleza* . Publicado en línea el 29 de julio de 2020. PubMedGoogle Académico

7.

O'Callaghan KP, Blatz AM, Offit PA. Desarrollando una vacuna contra el SARS-CoV-2 a gran velocidad. *JAMA* . 2020; 324 (5): 437-438. doi: [10.1001 / jama.2020.12190](https://doi.org/10.1001 / jama.2020.12190)

[ArtículoPubMedGoogle AcadémicoCrossref](#)

8.

Corbett KS, Flynn B, Foulds KE, et al. Evaluación de la vacuna mRNA-1273 contra SARS-CoV-2 en primates no humanos. *N Engl J Med* . Publicado en línea el 29 de julio de 2020. PubMedGoogle Académico

9.

Callow KA, Parry HF, Sargento M, Tyrrell DA. El curso temporal de la respuesta inmune a la infección experimental por coronavirus en el hombre. *Epidemiol Infect* . 1990; 105 (2): 435-446. doi: [10.1017 / S0950268800048019](https://doi.org/10.1017 / S0950268800048019) PubMedGoogle AcadémicoCrossref

10.

Deng W, Bao L, Liu J y col. La exposición primaria al SARS-CoV-2 protege contra la reinfección en macacos rhesus. *La ciencia* . 2020; 369 (6505): 818-823. Publicado en línea el 2 de julio de 2020. doi: [10.1126 / science.abc5343](https://doi.org/10.1126 / science.abc5343) PubMedGoogle AcadémicoCrossref