

INFORME DEL GRUPO DE ANALISIS CIENTÍFICO DE CORONAVIRUS DEL ISCIII (GACC-ISCIII).

LA RESPUESTA INMUNITARIA FRENTE AL CORONAVIRUS SARS-COV-2

** Este informe está realizado con la evidencia científica disponible en la fecha de su elaboración y podrá ser actualizado si surgen nuevas evidencias.*

RESUMEN DIVULGATIVO

Como en cualquier otra infección, el sistema inmunitario humano reacciona ante la infección por el coronavirus SARS-CoV-2 [con diferentes 'armas' y en distintas etapas](#). Todavía falta mucha información sobre cómo se desarrolla la infección y cómo actúa el sistema inmunitario, pero sí se sabe que, según la fase de la infección, [las respuestas son diferentes](#). En este proceso hay que tener en cuenta la 'edad' del sistema inmunitario, que pierde parte de su efectividad según avanzan los años y [puede generar reacciones exageradas](#). Controlar la reacción del sistema inmunitario es una de las claves en la infección, que las personas mayores tienen más dificultad para combatir.

La contención inicial contra la invasión por parte del coronavirus la protagoniza el denominado sistema de interferón (IFN), que ofrece una respuesta que permitiría bloquear la diseminación del virus y conceder al organismo el tiempo necesario para la generación de una respuesta inmune más específica y potente.

En la primera fase de la infección hay diferentes respuestas celulares que tratan de combatir el virus. Los macrófagos, células que 'engullen' al virus, son uno de los primeros mecanismos de defensa. A su labor se suman otras células capaces de destruir las células infectadas, como las denominadas 'natural killer' (NK) o 'asesinas naturales'. El papel de estas defensas contra la infección por SARS-CoV-2 es poco conocido aún.

En una segunda fase de la infección se generan respuestas específicas contra el virus. En esta fase es fundamental el trabajo de los linfocitos B y T. Los primeros producen anticuerpos frente al virus que lo neutralizan, y los segundos generan linfocitos 'killer' que identifican y destruyen las células infectadas con gran eficacia.

Una de las respuestas inmunitarias que más llaman la atención en la infección por SARS-CoV-2 es la que se ha denominado 'tormenta de citoquinas'. Las citoquinas son unas proteínas que segrega los macrófagos. En una proporción de pacientes que se estima en torno al 10-20% [aparece esta 'tormenta de citoquinas'](#), una reacción desproporcionada del sistema inmunitario, que causa mucha inflamación en los pulmones y que deriva en un empeoramiento de la enfermedad que puede llegar a ser fatal. La 'tormenta de citoquinas' produce una retroalimentación en la producción de defensas, lo que acaba colapsando el sistema inmunitario.

Cuando una persona supera la infección, su sistema inmunitario ha generado anticuerpos, proteínas capaces de proteger contra un posible nuevo ataque del virus, inmunizando al

organismo contra la infección. La generación de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 se produce rápidamente y en un plazo de dos semanas la mayoría de los pacientes han generado inmunoglobulinas IgG, uno de los tipos de anticuerpos con actividad neutralizante contra el virus. Todavía no se conoce el grado de protección que confieren estos anticuerpos, pero sí que su aparición está relacionada con el control de la carga viral en muchos pacientes, aunque no en todos.

Junto a la labor de los anticuerpos, también destaca la del llamado sistema inmunitario adquirido, que gracias a cierto tipo de linfocitos puede volver a detectar la infección pasado el tiempo y reiniciar una respuesta defensiva capaz de frenarla. Aún no se sabe cuánto dura la inmunidad adquirida tras la infección por SARS-CoV-2.

El estudio de los anticuerpos y las células del sistema inmunitario es fundamental para el desarrollo de posibles vacunas.

INFORME COMPLETO

Breve recuerdo del sistema inmune

La respuesta inmunitaria del organismo frente a las infecciones se divide en dos grandes bloques: la inmunidad innata y la inmunidad adquirida (figura 1).

Con el término 'inmunidad Innata' se designa una serie de mecanismos de defensa, tanto solubles como celulares, que se encuentran presentes en el organismo humano y que se ponen en marcha de forma inmediata cuando hay una infección. Se incluyen en este bloque elementos solubles como las defensinas, el sistema del complemento, el interferón, y elementos celulares como los leucocitos polimorfonucleares, monocito-macrófagos y células 'natural killer' (NK).

Bajo el término de 'Inmunidad adquirida' se engloban sistemas que necesitan del contacto con el microorganismo invasor para generar una respuesta específica. Se incluyen en esta rama de la inmunidad los linfocitos T y B, que producen, respectivamente, células citotóxicas y anticuerpos. Los mediadores solubles, como citocinas y quimiocinas, pueden ser producidas tanto por elementos celulares de la inmunidad innata como de la adquirida¹.

Respuesta frente a COVID-19

Inmunidad innata (figura 2).

El elemento de defensa antiviral más importante de la inmunidad innata es el sistema del interferón (IFN), que como su nombre indica 'interfiere' en el ciclo de los virus. El mecanismo de acción es el siguiente.

Las células disponen de una serie de sensores que detectan elementos extraños en las mismas. En el caso del COVID-19, la célula detecta el ARN del genoma viral en el citosol y activa la síntesis de interferón, que actúa de dos maneras: en la célula infectada bloquea la síntesis de proteínas para evitar que el virus utilice las 'factorías celulares' para producir sus proteínas y

replicarse. Este proceso conlleva la muerte de la célula infectada, que entra en un proceso denominado apoptosis.

Por otra parte, el Interferón se libera al exterior y actúa sobre las células vecinas. En estas células el interferón activa genes que confieren resistencia a la infección.

Para conseguir replicarse, todos los virus desarrollan mecanismo de escape o resistencia al interferón. En los coronavirus muchos de sus genes accesorios cumplen esta función. En el SARS-CoV-2 estos mecanismos aún deben estudiarse, pero se sabe que un bloque de genes tanto estructurales (M,N) como no estructurales (nsp1,3,4a,4b,5) bloquean la respuesta a IFN en otros coronavirus como SARS y MERS².

Dos artículos [en pre-publicación](#) muestran que una respuesta disminuida de Interferón clase I y una respuesta inflamatoria excesiva definen el patrón de gravedad en COVID-19^{3,4}. Una respuesta similar ha sido descrita [en un modelo experimental de SARS grave](#)⁵. Para comprender por qué determinados pacientes evolucionan a enfermedad grave, uno de los aspectos que deben estudiarse es la genética y los polimorfismos del sistema de los interferones y su regulación, que se asocia a una mejor o peor respuesta a infecciones virales⁶.

Inmunidad específica (figura 3).

Existen pocos datos sobre las respuestas celulares frente a SARS-CoV-2. [En otras infecciones por coronavirus](#)⁷, especialmente en SARS, se han realizado contados estudios que muestran que existe una respuesta CD4 y CD8 frente a las proteínas S, N y M. En modelos de ratón se ha demostrado también la inducción de respuestas celulares frente a SARS.

En COVID-19 no se han realizado estudios específicos por el momento. Sin embargo, muchos grupos han realizado un extenso trabajo de mapeo del proteoma del virus para definir los epitopos T y B inmunodominantes en los distintos haplotipos HLA, que serían reconocidos por los distintos haplotipos HLA^{8,9}.

La producción de anticuerpos se está estudiando con mayor interés debido a que en otras infecciones víricas respiratorias los anticuerpos neutralizantes son el elemento de control más importante y el objetivo de una vacuna preventiva.

En este campo, las preguntas planteadas son: ¿cuánto tardan en generarse los anticuerpos? ¿contribuyen al control de la infección? Y por último ¿cuál es la duración de esta respuesta? De distintos [trabajos publicados](#)¹⁰⁻¹³ y de [un metanálisis](#)¹⁴ se pueden extraer las siguientes conclusiones, que están sujetas a cambio según se vaya haciendo un seguimiento mayor de los pacientes:

- La producción de anticuerpos se produce de manera temprana. A los 7 días del inicio de los síntomas el 40% de los pacientes pueden tener anticuerpos; a las dos semanas prácticamente la totalidad de pacientes los generan.
- El sistema inmune produce primero anticuerpos de tipo IgM, más rápidos pero menos potentes, y posteriormente anticuerpos de tipo IgG, más potentes y específicos frente a la infección. En COVID-19 los anticuerpos IgM se producen a partir de día 5-7, y le sigue muy de cerca la producción de anticuerpos de tipo IgG. En la mayoría de casos estudiados los niveles de IgM desaparecen en pocas semanas, mientras que los niveles de IgG persisten al menos tres meses.

- La neutralización, que sería el parámetro de protección, se observa en la mayoría de los pacientes pero con niveles variables. [En un estudio](#)¹³ en que se analizaron 175 pacientes con síntomas leves o moderados sólo 10 no mostraron anticuerpos neutralizantes. Los títulos fueron bajos (<1/500) en el 30%, medios (1/500-1/1000) en el 17% y altos (1/1000) en el 53% de los pacientes. Los pacientes en edad media y avanzada hicieron títulos de neutralización superiores a los pacientes jóvenes.

Dos cuestiones no pueden responderse todavía: cuál es el efecto terapéutico/protector de estos anticuerpos y su protección frente a la re-infección, y cuál es la duración de la respuesta y la generación de memoria inmune a largo plazo.

Respecto a la primera pregunta, a favor de la acción antiviral está la correlación en la mayoría de los pacientes entre la aparición de anticuerpos y la negativización de la detección del virus por PCR. Sin embargo, en algunos pacientes se observa una coexistencia de la presencia de virus y anticuerpos, lo que plantea la eficacia absoluta de los anticuerpos en la erradicación viral.

En cuanto a la duración de la respuesta, no hay datos suficientes, aunque en SARS y MERS las respuestas fueron prolongadas. En una serie de 98 pacientes recuperados de SARS¹⁵ la totalidad de los pacientes mantenían niveles de IgG anti SARS y actividad neutralizante dos años después de la infección. En otra serie¹⁶ de 13 supervivientes de MERS, el 87% presentaban títulos de neutralización y anticuerpos a los 3 años de infección. Los modelos animales y la experiencia con otros coronavirus que producen catarros leves¹⁷ apoyarían el papel protector a medio plazo de estos anticuerpos, pero se necesitan más estudios prospectivos para responder a esta pregunta.

Una respuesta inflamatoria exagerada (figura 3), denominada ‘tormenta de citocinas’, ha sido uno de los hallazgos inesperados en la infección por COVID-19. Aunque ya existieron casos similares descritos en SARS y MERS y con los mismos mecanismos patogénicos^{5,18}, en COVID-19 la frecuencia parece mayor, o quizá el mayor número de casos ha permitido detectar y estudiar esta complicación.

Son numerosos los trabajos que muestran de manera consistente este fenómeno como la principal causa de mortalidad en los pacientes que tienen una evolución grave o fatal de la infección. Este síndrome se caracteriza por¹⁹⁻²⁸:

- Respuesta pro-inflamatoria de macrófagos alveolares con síntesis de quimiocinas, que ha sido previamente descrito como ‘síndrome de activación macrofágica’.
- Linfopenia marcada que afecta a prácticamente todas las poblaciones y que, en algunos trabajos, se asocia con una disminución en la función de linfocitos CD4 y CD8 que se refleja en una producción disminuida de IFN-gamma y marcadores de agotamiento inmune.
- Aumento de células Th17.
- Incremento de citocinas inflamatorias, IL6, TNF, IL1 e IFN gamma.
- Aumento de marcadores inflamatorios como Proteína C Reactiva (PCR) y ferritina.

- Activación de la cascada de coagulación, relacionada con el probable daño endotelial, que origina trombosis y un síndrome de coagulación intravascular diseminada, acompañada de un incremento del dímero D y un aumento de los tiempos de coagulación.

En resumen, aún se desconocen muchos aspectos de la interacción entre el SARS-CoV-2 y el sistema inmune, pero los datos disponibles sugieren que éste juega un doble papel.

Por una parte, contribuiría al control de la infección COVID-19. Los mecanismos propuestos serían la acción del interferón, la producción de anticuerpos neutralizantes que bloquearían el virus y la generación de linfocitos CD8 y 'Natural Killer', que destruirían las células infectadas por el virus.

Por otra parte, en una proporción de pacientes que se puede situar en torno al 10-20% del total de ingresados, se desarrolla un cuadro de 'tormenta de citoquinas' que agravaría los síntomas respiratorios y sistémicos. Este cuadro es iniciado a nivel pulmonar por la activación de macrófagos alveolares que atraen al foco de infección células inmunes activadas provocando un cuadro inflamatorio masivo. El daño endotelial y la activación del sistema de coagulación contribuye a este daño inmuno-mediado de base inflamatoria.

Madrid, 8 de mayo de 2020

*Informe realizado por Francisco Diez (Hospital Clinic, Barcelona) y José Alcamí (CNM, ISCIII).
Resumen divulgativo de José A. Plaza y Pampa Molina.*

Grupo de Análisis Científico de Coronavirus del Instituto de Salud Carlos III.

Integran este grupo los Drs Mayte Coiras, Francisco Diez, Elena Primo, Cristina Bojo, Beatriz Pérez-Gómez, Francisco David Rodríguez, Esther García-Carpintero, Luis María Sánchez, José A. Plaza y Débora Álvarez. Está coordinado por el Dr José Alcamí.

REFERENCIAS

1. Cellular and Molecular Immunobiology. AK Abbas, AH Lichtman, S Pillai (Eds). Elsevier 7th Edition 2012.
2. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. de Wit M et al. *Nat.Rev.Microbiol.*2016;14: 523-533.
3. Impaired type I interferon activity and exacerbated inflammatory responses in severe Covid-19 patients. Hadjadj J. et al.
<https://doi.org/10.1101/2020.04.19.20068015>
4. Imbalanced hostresponse to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. Blanco-Melo D. et al. (in press) https://www.cell.com/pb-assets/products/coronavirus/CELL_CELL-D-20-00985.pdf

5. Dysregulated Type I Interferon and Inflammatory Monocyte-Macrophage Responses Cause Lethal Pneumonia in SARS-CoV-Infected Mice. Channappanavar R et al. *Cell Host & Microbe*, 2016;19:181–193 <https://www.cell.com/action/showPdf?pii=S1931-3128%2816%2930006-3>
6. New immunodeficiency syndromes that help us understand the IFN-mediated antiviral immune response. Jing H, Su HC. *Curr Opin Pediatr*. 2019;31:815-820. https://journals.lww.com/co-pediatrics/Abstract/2019/12000/New_immunodeficiency_syndromes_that_help_us.20.aspx
7. T cell-mediated immune response to respiratory coronaviruses. Channappanavar R et al. *Immunol Res* 2014 59:118–128. <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s12026-014-8534-z.pdf>
8. Prediction of SARS-CoV-2 epitopes across 9360 HLA class I alleles. Campbell KM et al. <https://doi.org/10.1101/2020.03.30.016931>
9. Human leukocyte antigen susceptibility map for SARS-CoV-2. Nguyen A. et al. *J Virol* (in press) doi:10.1128/JVI.00510-20. <https://jvi.asm.org/content/jvi/early/2020/04/16/JVI.00510-20.full.pdf>
10. Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients of Novel Coronavirus Disease 2019. Zhao J. et al. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa344. doi: 10.1093/cid/ciaa344. <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa344/5812996>
11. Antibody Detection and Dynamic Characteristics in Patients With COVID-19. Xiang F et al. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa461. <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa461/5822173>
12. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study Kai-Wang To et al. *Lancet Infect. Dis*. 2020;5:565-574. <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S1473-3099%2820%2930196-1>
13. Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications. Wu F et al. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.30.20047365v2>
14. A systematic review of antibody mediated immunity to coronaviruses: antibody kinetics, correlates of protection, and association of antibody responses with severity of disease. Huang AT et al. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.14.20065771v1>
15. Longitudinal profile of antibodies against SARS-coronavirus in SARS patients and their clinical significance. Hongying MO et al. *Respirology* 2006;49-53.
16. Persistence of Antibodies against Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus. Payne DC et al. *Emergon Infectious Dis* 2016;22:1824-26.

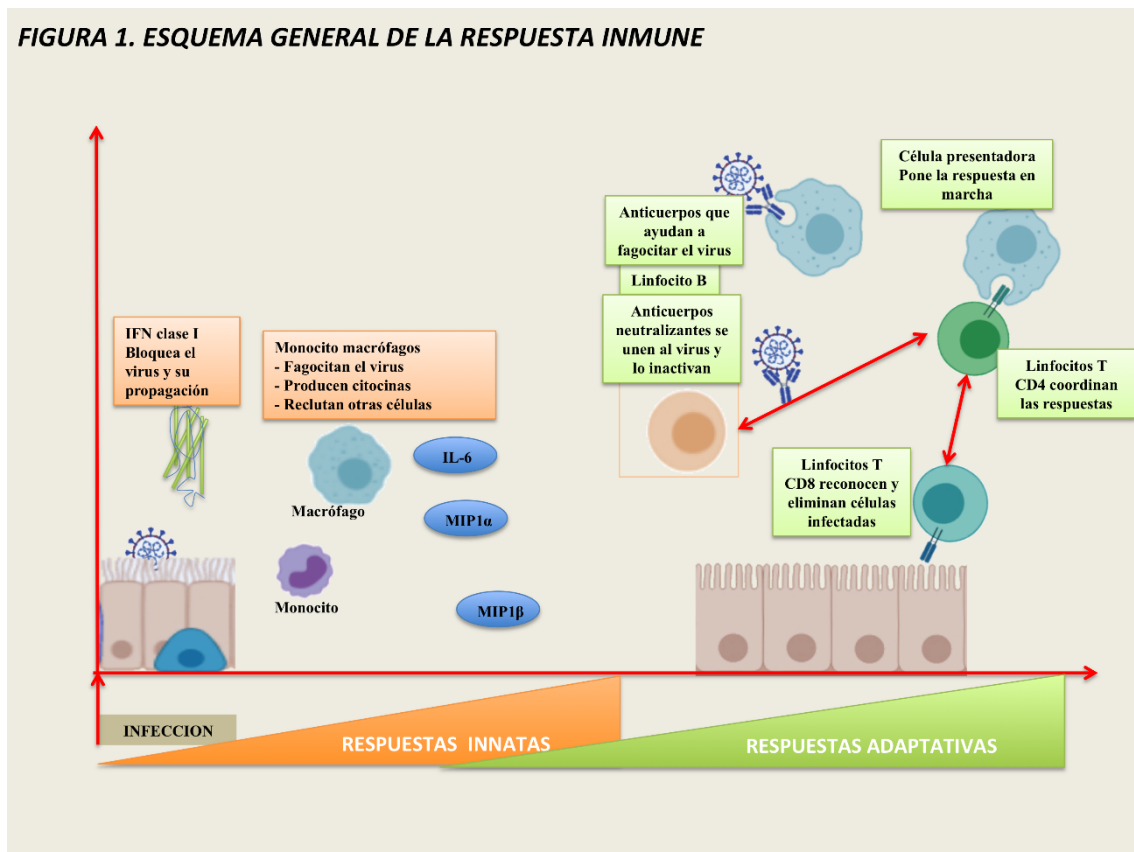
17. The Behaviour of Recent Isolates of Human Respiratory Coronavirus In Vitro and in Volunteers: Evidence of Heterogeneity Among 229E-Related Strains
Sylvia E. Reed. *J. Med. Virol.* 1984;13:179-192.
18. Hu W et al. SARS-CoV Regulates Immune Function-Related Gene Expression in Human Monocytic Cells. *Viral Immunol.* 2012;25:277-88.
https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/vim.2011.0099?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&journalCode=vim
19. Clinical Features of Patients Infected With 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China. Huang C. *Lancet* 2020;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
<https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2820%2930183-5>
20. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. Chen G et al. *J Clin Invest.* 2020. <https://doi.org/10.1172/JCI137244>.
21. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. Zheng M. et al. *Cellular & Molecular Immunology* 2020;17:533–535.
<https://www.nature.com/articles/s41423-020-0402-2.pdf?proof=trueIn%25EF%25BB%25BF>
22. Qin C et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020;ciaa248. doi: 10.1093/cid/ciaa248.
<https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa248/5803306>
23. TH17 Responses in Cytokine Storm of COVID-19: An Emerging Target of JAK2 Inhibitor Fedratinib. Wu D et al. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020;S1684-1182
doi: 10.1016/j.jmii.2020.03.005.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1684118220300657?via%3Dihub>
24. Down-regulated Gene Expression Spectrum and Immune Responses Changed During the Disease Progression in COVID-19 Patients. Ouyang D. et al. *Clin Infect Dis.* 2020;ciaa462. doi: 10.1093/cid/ciaa462.
25. The laboratory tests and host immunity of COVID-19 patients with different severity of illness. Wang F. *JCI insight* [10.1172/jci.insight.137799](https://doi.org/10.1172/jci.insight.137799) (in press).
26. Complex Immune Dysregulation in COVID-19 Patients with Severe Respiratory Failure Giamarellos-Bourboulis EJ et al. *Cell Host & Microbe*, 2020, (in press)
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1931312820302365?via%3Dihub>
27. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. Tang N et al. *J Thromb Haemost.* 2020;18:844–847
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jth.14768>
28. Hematological findings and complications of COVID-19. Terpos E et al. *Am J Hematol.* 2020 doi: 10.1002/ajh.25829.
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ajh.25829>

OTRAS REFERENCIAS

- https://elpais.com/elpais/2020/04/20/ciencia/1587379836_984471.html
- https://www.elconfidencial.com/tecnologia/ciencia/2020-04-24/covid19-enfermedad-sangre-respiratoria_2563655/
- <https://www.agenciasinc.es/Reportajes/El-enigma-del-coronavirus-por-que-unos-lo-sufren-tanto-y-otros-tan-poco>
- https://www.eldiario.es/sociedad/lados-oscuros-COVID-19_0_1012799673.html

IMÁGENES

FIGURA 1. ESQUEMA GENERAL DE LA RESPUESTA INMUNE





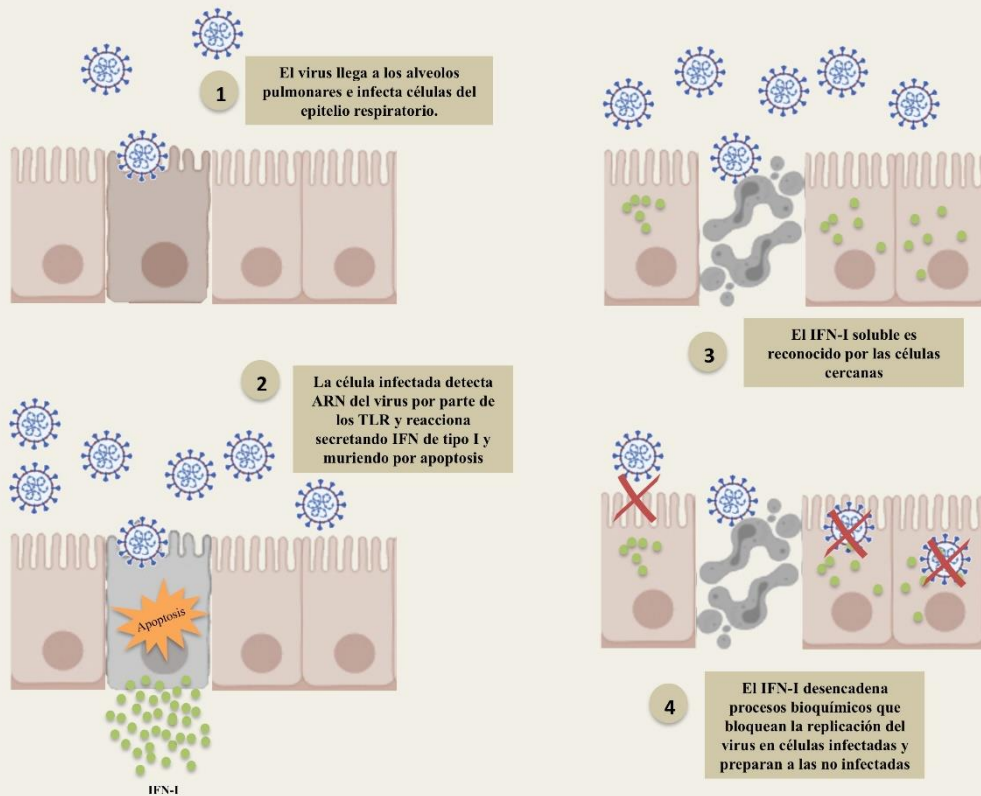
GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN



Instituto de Salud Carlos III

FIGURA 2. EL SISTEMA DEL INTERFERÓN





GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN



Instituto de Salud Carlos III

FIGURA 3. RESPUESTA INMUNE EFICAZ Y DISFUNCIONAL FRENTE A SARS-CoV-2

