

Respuesta inmune innata y adaptativa frente al SARS-CoV-2. Diagnóstico: PCR y serología

Nicole Hunt P., Carla Bastías O.

(1)Sección de Inmunología, Alergias y VIH, Departamento de Medicina, HCUCH

SUMMARY

SARS-CoV-2 infection in the people has been characterized by great variability in the clinical manifestations, ranging from an asymptomatic infection in some individuals to a fatal disease in others. Recently, the importance of human genetics in determining clinical response has been highlighted. Within this context there are patients who don't become infected despite viral exposure and others who, being young without comorbidities, develop a severe disease. On the other hand, it's under constant investigation whether the presence of a concomitant primary or secondary immunodeficiency determines a different clinical course.

INTRODUCCIÓN

Desde el inicio de la pandemia, los esfuerzos por conocer la respuesta que genera la infección por virus SARS-CoV-2 en los individuos ha sido un objetivo central para el desarrollo de posibles tratamientos. Además de ser un pilar fundamental para entender la diversidad de cuadros clínicos que genera.

Se ha visto similitud en estructura y en algunas respuestas del sistema inmune cuando se compara con la infección por otros coronavirus altamente patógenos, pero en especial con SARS-CoV-1.

Es importante recalcar que los mecanismos precisos de activación del sistema inmune aún están siendo estudiados, por lo que las moléculas involucradas son parte del conocimiento diario y continuo de este virus.

Y. Shi *et al.* postula que la enfermedad Covid-19 generaría dos fases en cuanto a la respuesta inmune:

- a. Fase protectora basada en la defensa inmunológica efectiva
- b. Fase inflamatoria (síndrome activación macrofágica y tormenta de citoquinas)

Se infiere que lograr una primera fase eficiente culminaría en el control y erradicación de la infección por SARS-CoV-2; en cambio, una segunda fase potente y desmedida generaría progresión hacia un cuadro clínico más grave y de peor pronóstico⁽¹⁻⁴⁾.

ENTRADA VIRAL A LAS CÉLULAS

SARS-CoV-2 se une a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) que actúa como principal receptor viral en las células del sistema respiratorio, intestino delgado, riñón, corazón, entre otros. Para que la proteína viral Spike (S) pueda presentar su dominio de unión a receptor (RBD), es necesario el clivaje y formación de dos subunidades, S1 y S2. Esto se lleva a cabo por la acción de la serino-proteasa del hospedero TMPRSS2.

Se han descrito otros receptores de unión a S de SARS-CoV-2, así como también otras proteínas capaces de clivarla, dentro de las cuales destacan: furinas o las cisteíno-proteasas endosómicas humanas (catepsina L CTSL y catepsina B CTSB).

En las células del sistema inmune, tanto innatas como adaptativas, no hay expresión de ACE2 (salvo algunos macrófagos residentes donde se ha visto expresión de ACE2 en su membrana plasmática) por lo que utiliza otros receptores como puerta de entrada, dentro de los cuales se ha descrito el receptor CD147 (también llamado receptor BSG basigin o EMMPRIN inductor de metaloproteinasas de matriz extracelular), sobre todo en linfocitos T^(5,6).

RESPUESTA INMUNE INNATA

Posterior a la fusión viral con la membrana celular del hospedero, se libera su material genético al citosol, el cual actúa como patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) al ser identificado por receptores específicos de reconocimiento de patógenos, PRRs.

Dentro de los PRRs capaces de censar material genético de SARS-CoV-2 destacan: MDA5 (un tipo de receptor RIG-I citosólico), TLR 7 y TLR 8.

El rol de otros TLR intracelulares ha sido demostrado para SARS-CoV-1, en especial TLR3, por lo que también se ha planteado como vía de reconocimiento.

Estos PRRs reconocen hebras simples de RNA viral (ssRNA), hebras dobles de RNA viral (dsRNA) y proteínas virales^(2,5).

Las tres principales vías de reconocimiento para dar comienzo a la respuesta inmune anti SARS-CoV-2 son:

- El reconocimiento viral por RIG-I /MDA5 lleva al reclutamiento de la proteína adaptadora de señalización MAVS (también conocida como IPS1, VISA, CARDIF), lo que desencadena la activación del factor de transcripción IRF3 (factor regulador de interferón 3) a través de la activación del complejo TRAF3.
- El reconocimiento viral por medio de TLR 7 y 8 reclutaría la vía de señalización MyD88, la que activaría a los factores de transcripción IRF7 (factor regulador de interferón 7) y NFκβ, a través de la cascada de señalización iniciada por la activación del complejo TRAF6.
- El reconocimiento viral por medio de TLR3 reclutaría la vía de señalización TRIF que también genera la activación de factor de transcripción IRF3.

La activación de los factores de transcripción mencionados desencadenarían la producción de interferón tipo I (α y β), esencial para la respuesta antiviral, además de citoquinas y quimioquinas proinflamatorias: IL-6, IL-8, IL-1 β , CXCL10 y CCL2 por las células del sistema inmune^(7,8).

RESPUESTA A NIVEL PULMONAR

Existe alta expresión de ACE2 y TMPRSS2 en las células caliciformes y ciliadas del epitelio nasal y faríngeo, predisponiendo de esta manera a la infección inicial de las vías respiratorias. A nivel de los neumocitos tipo II también existe alta expresión de estos componentes, así como también de CD147, CD26, ANPEP y ENPEP. La replicación viral a nivel epitelial conduce a la producción de interferón tipo I (IFN-I) a través de las vías mencionadas anteriormente, lo que genera el masivo reclutamiento de células del sistema inmune que, dependiendo de su capacidad de respuesta podrán progresar a la resolución del cuadro respiratorio, desencadenar diferentes grados de neumonía o finalizar en el inicio de síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) que caracteriza a los cuadros severos y de mayor mortalidad de Covid-19⁽⁵⁾.

RESPUESTA A NIVEL GASTROINTESTINAL

La mucosa oral de células epiteliales escamosas y los enterocitos del intestino delgado expresan ACE2, TMPRSS2 y también algunos otros receptores potencialmente útiles para la entrada de SARS-CoV-2 a las células, como CD147 y CD26.

La entrada del virus a los enterocitos puede dar cuenta de la infección de estos, lo que conllevaría al inicio de síntomas intestinales que se han descrito en la enfermedad Covid-19, los cuales se reportan hasta en un 30% de los pacientes infectados. Se ha detectado excreción viral en muestras fecales de pacientes contagiados (especialmente en la edad pediátrica), pero aún no está claro, si existiría la posibilidad de transmisión de la enfermedad por vía fecal-oral⁽⁹⁾.

Importante a este nivel es mencionar la participación de linfocitos T asociados a mucosa (MALT) que conllevaría a aumento de producción de IgA

frente a la infección por SARS-CoV-2, la cual se ha visto que alcanza niveles de titulación incluso más alto que IgM y tendría un rol relevante al impedir el ingreso viral a la mucosa a nivel intestinal (y también a nivel de mucosa pulmonar)^(3,7).

La activación y función de cada célula inmune frente a la infección por SARS-CoV-2 será abordada de manera específica.

ROL CÉLULAS INMUNES INNATAS

1. Células dendríticas

Principales actores de la presentación de péptidos virales a través de MHC I y II a linfocitos T CD8+ (por presentación cruzada) y a linfocitos T CD4+, por lo cual son esenciales en el inicio de la respuesta inmune y en la coordinación hacia una respuesta adaptativa adecuada.

Las células dendríticas plasmocitoides al entrar en contacto con el virus comienzan la secreción de niveles elevados de IFN I (especialmente alfa) y también tipo III, lo que da paso a un estado antiviral de reclutamiento y activación celular.

Por otra parte, las células dendríticas mieloides son capaces de secretar altos niveles de IL-6 frente a la infección por SARS-CoV-2, lo que promueve la secreción de proteínas de fase aguda y citoquinas proinflamatorias.

Se describe que la IL-6 también es capaz de inducir macrófagos M2 que generan fibrosis en el tejido pulmonar.

Además, la IL-6 estimula la diferenciación de los linfocitos TCD4 *naive* hacia linfocitos T helper 17 (Th17), los cuales son capaces de secretar altos niveles de IL-17. Esta interleucina activa y recluta mayor cantidad de neutrófilos y monocitos en el sitio de la inflamación.

La relación entre los niveles plasmáticos de IL-6 y la severidad del cuadro infeccioso por SARS-CoV-2 es directamente proporcional⁽¹⁰⁾.

2. Macrófagos y SARS-CoV-2

Los macrófagos se han convertido en células de gran interés en la infección por SARS-CoV-2 y su relación con el virus está más descrita en comparación a su rol patogénico.

Se han aislado macrófagos tisulares en pulmón y linfonodos que expresan ACE2, a diferencia de las otras células inmunes, lo cual los convertiría en blanco de infección con mayor probabilidad. Incluso se ha postulado que SARS-CoV-2 utilizaría a los macrófagos como células claves para la diseminación de la infección.

SARS-CoV-2 es capaz de activar NLRP3 (inflammasoma) en los macrófagos, generando la producción de niveles elevados de mediadores proinflamatorios, lo que fomenta muerte celular y conduce al síndrome de liberación de citoquinas (tormenta de citoquinas) cuando la respuesta es persistente y poco regulada.

Se postula que la liberación de IL-6 también es producida por los macrófagos y hay evidencia de síndrome de activación macrofágica reportada. La gran activación y muerte de macrófagos generaría altos niveles de ferritina plasmática, asociado a la disregulación del metabolismo del hierro^(3,5).

3. Neutrófilos y eosinófilos

Clásicamente se puede describir que es muy probable encontrar leucocitosis en los pacientes cursando enfermedad Covid-19, donde destaca linfopenia marcada asociada a neutrofilia.

En el contexto de síndrome de liberación de citoquinas, los neutrófilos pueden ser reclutados y activados, generando incluso liberación de tram-

pas extracelulares de neutrófilos (NETS), lo cual ha sido confirmado en análisis *post mortem* de muestras pulmonares. NETS están estrechamente ligadas a la progresión a síndrome de distrés respiratorio agudo, descrito en los pacientes graves y otras complicaciones⁽¹¹⁾.

En cuanto al recuento de eosinófilos, se han descrito cohortes de pacientes infectados con SARS-CoV-2, caracterizadas por eosinopenia marcada y persistente. No está claramente establecido el motivo por el cual se generaría la eosinopenia, pero se postula que podría ser un marcador de exhaustividad por la intensa actividad antiviral⁽¹²⁾.

4. Células linfoides innatas (ILC) y linfocitos *natural killer* (NK)

Tanto las ILC tipo 1 como el tipo 2 y 3 están presentes ampliamente en el tejido pulmonar. Las tres podrían estar involucradas en las respuestas frente a noxas externas. Pero más específicamente se conoce el rol de las ILC tipo 1 ante la infección por microorganismos virales, reconociéndolas como participantes activos en la secreción de IFN γ y como esencial para montar la respuesta efectora antiviral.

ILC tipo 1 expresa CD26 y CD147, pero también las ILC tipo 3, por lo que se postula que ambas podrían tener rol efector innato en relación con la infección por SARS-CoV-2.

La variación en los recuentos NK es motivo de controversia frente a la infección por SARS-CoV-2. Se ha descrito que recuentos bajos estarían relacionados con casos de mayor severidad y existiría expresión de marcadores de exhaustividad, como NKG2A que se une mayormente a HLA-E (HLA que se sobre expresa cuando hay mayor cantidad de liberación de IFN γ) lo cual mantendría la inhibición de NK^(5,13).

5. Actividad del complemento

La activación del complemento en Covid-19 cumple un rol tanto en la vía inflamatoria, como en la vía de la coagulación.

Se ha encontrado depósitos de componentes del complejo de ataque a membrana, C4d y MASP 2 en la microvasculatura de tejido pulmonar de pacientes con SDRA.

También se ha realizado experimentos en ratones *knock out* para C3, en los cuales se ve que desarrollan menos cuadros severos en relación con la infección viral por SARS-CoV-2.

La activación de la vía clásica propiamente tal tiene que ver con la progresión natural de la defensa antiviral y con la producción de inmunoglobulinas, lo que será revisado más adelante⁽⁵⁾.

RESPUESTA INMUNE ADAPTATIVA CELULAR

Existe alta relación entre la severidad y pronóstico de la infección por SARS-CoV-2 y el nivel de linfopenia, específicamente relacionado con una disminución mayor en el recuento de linfocitos T CD4+ y CD8+.

Niveles bajos en el recuento celular de linfocitos T se correlaciona directamente con la severidad y mortalidad por Covid-19, a diferencia de pacientes que cursaron cuadros leves donde incluso se podría encontrar alza de linfocitos T específicos.

Otro posible mecanismo que se suma como factor desencadenante de linfopenia sería el ambiente proinflamatorio rico en citoquinas IL-6, IL-10 y TNF α , las cuales generarían una alteración de la linfopoiesis y el consiguiente aumento de apoptosis de linfocitos.

El mecanismo de citotoxicidad sobre linfocitos T no ha sido descartado. Hallazgos *post mortem* de pacientes que cursaron Covid-19 severo revelan extensa muerte celular, posiblemente asociada a niveles altos de IL-6 y expresión de Fas-FasL.

Se ha visto que los niveles de linfocitos T reguladores (Treg) también estarían disminuidos de forma directamente proporcional a la severidad clínica de los pacientes^(14,15).

Otra observación importante es que se ha reportado la presencia de linfocitos T CD8+ altamente citotóxicos y linfocitos Th17 que participan en el síndrome de liberación de citoquinas (tormenta de citoquinas) en conjunto con los macrófagos y células epiteliales. A pesar de su alta actividad, adquieren rápidamente un fenotipo característico de exhaustividad celular, siendo descritos altos niveles de expresión de NKG2A, PD-1 y Tim-3 en los linfocitos T CD8+.

Pacientes convalecientes muestran incremento en linfocitos T CD4+ foliculares, además de la disminución progresiva de marcadores inhibitorios y de exhaustividad, y aumento de linfocitos T con mayor capacidad de respuesta efectora frente a la reexposición. Esto da cuenta de que a pesar de que se evidencia inicialmente que la correcta funcionalidad y citotoxicidad por parte de los linfocitos T CD8+ tendrían mayor relevancia en comparación con la respuesta de linfocitos T CD4+. Estos últimos cumplen un rol esencial en la regulación de la correcta respuesta antiviral frente a SARS-CoV-2. Por ende, si la respuesta de linfocitos T helper es principalmente Th1, la erradicación de la enfermedad potencialmente más probable.

Los linfocitos T de memoria tendrían un rol esencial en la protección contra reinfecciones, ya que a diferencia de la respuesta de linfocitos B de memoria, tendrían una duración mayor incluso hasta 12

años posterior a la enfermedad con alta eficacia en la producción de INF γ frente a la reexposición⁽¹²⁾.

RESPUESTA INMUNE ADAPTATIVA HUMORAL

La infección por SARS-CoV-2 gatilla la generación de anticuerpos por parte de las células plasmáticas. El linfocito B presente en los linfonodos regionales del territorio pulmonar (o de otra región, según vía de entrada) es capaz de reconocer la proteína N de la nucleocápside viral a través de su BCR, lo que conlleva a su activación. Desde ese momento la célula activada comienza a producir la secreción de IgM. Esto comienza a ocurrir 4-8 días posteriormente al inicio de los síntomas. Según el perfil de citoquinas predominante, ocurrirá el cambio de clase. Se describe que posterior al aumento de IgM anti SARS-CoV-2, IgA sería la inmunoglobulina que comenzaría a producirse para luego generarse respuesta IgG específica a los 10-18 días posterior-

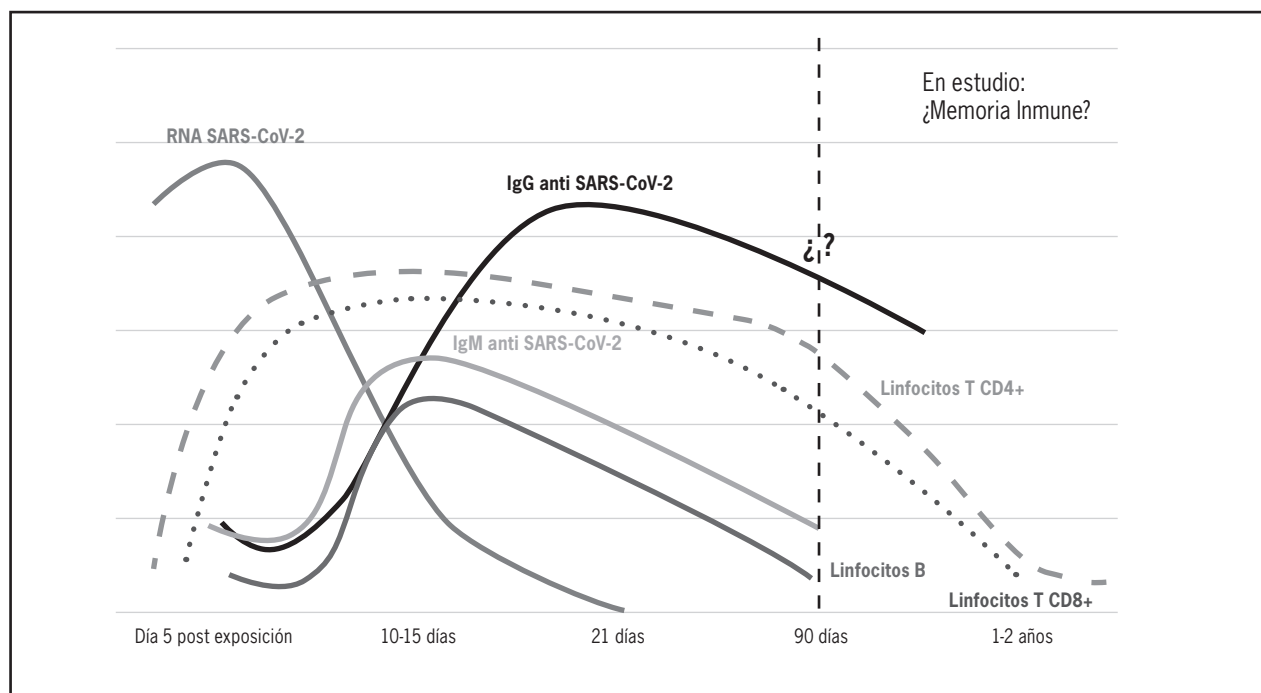
mente al inicio del cuadro tal y como se ilustra en la Figura 1⁽⁵⁾.

Anticuerpos específicos contra la proteína N y la proteína S son los más detectados, pero los anticuerpos con potencial acción neutralizante están dirigidos selectivamente a la región RBD de la proteína S.

Existe reactividad cruzada entre anticuerpos contra proteína N y S de SARS-CoV-2 y anticuerpos de MERS CoV y SARS-CoV-1, pero no para anticuerpos contra región RBD entre los diferentes coronavirus⁽¹⁶⁾.

Se ha logrado identificar la presencia de linfocitos B de memoria específicos para la región RBD, los cuales podrían responder rápidamente frente a la reexposición, secretando IgG específica para RBD con poder neutralizante.

Figura 1. Inmunidad celular y humoral en SARS-CoV-2



Adaptado de Immunology of Covid-19: Current State of the Science y Covid-19 and the Path to Immunity.

No se sabe aún la eficacia y duración de la respuesta inmune humoral frente a la reexposición viral, ya que existe información diversa frente a lo que ocurre con otros coronavirus, siendo la duración de la inmunidad humoral bastante relativa en otras infecciones por estos agentes.

En el seguimiento de pacientes infectados por SARS-CoV 2, se describe que la capacidad neutralizante de los anticuerpos decae drásticamente después de un año post infección.

A pesar de que mayores títulos de anticuerpos se correlacionan con mayor cantidad de anticuerpos neutralizantes circulantes, también se ha observado que las alzas se correlacionan con cuadros más severos y de peor pronóstico⁽¹⁷⁾.

La correlación entre títulos altos de anticuerpos y severidad clínica podría estar explicada por el fenómeno de facilitación dependiente de anticuerpos (ADE), donde los complejos virus-anticuerpos no neutralizantes facilitan la entrada del virus al intracelular a través de la unión de anticuerpos al receptor de la porción FC o a moléculas del complemento que opsonizan las células diana. Este fenómeno ha sido bien descrito en infección por SARS-CoV-1 y MERS, pero es aun estudiado, si contribuye o no en la inmunopatología de Covid-19^(17,18).

ERRADICACIÓN EFICIENTE DEL VIRUS VS PROGRESIÓN DE LA SEVERIDAD

La respuesta inmune que desencadena la erradicación de la infección por SARS-CoV-2 no dista de la respuesta inmune eficiente que se espera montar frente a cualquier agente viral.

La activación de PRRs intracelulares desencadena la producción de interferon tipo I, TNF α , interleukina 12 e interleukina 6.

Especial importancia tiene IFN tipo I, el cual tiene la capacidad de limitar la infección por SARS-CoV-2:

- Estimulación de genes que median la respuesta protectora
 - Inducción de antígeno linfocitario 6 (LY6E) que interfiere con la proteína S para evitar la fusión de membranas.
 - Induce la producción de proteínas transmembrana IFITM que inhiben la entrada de SARS-CoV-2.

Las células dendríticas presentadoras de antígeno (CDs) migran a los linfonodos, donde los linfocitos T CD8 *naive* reconocen los antígenos presentados a través de MHC I (por presentación cruzada) y se activan para realizar funciones efectoras, migrando al sitio de infección.

CDs también presentan antígenos a través de MHC II a los linfocitos TCD4 *naive*, lo que sumado a la secreción de IL-12 estimula la diferenciación hacia linfocitos Th1. Este linfocito es capaz de secretar IFN γ es necesario para generar el cambio de clase hacia la producción de IgG específica por los linfocitos B. La producción de IgG específica con poder neutralizante culmina el proceso de erradicación viral, junto con la adecuada activación de la respuesta inmune innata inicial y su rol citotóxico por parte de las CNK, además de la acción antiviral de linfocitos T CD8.

Cabe señalar que el proceso de hipermutación somática, ocurrido frente al reconocimiento antigénico sostenido por los linfocitos B secretores de IgG, influye en la edición de los receptores BCR para generar células plasmáticas de vida media larga y de memoria con la mayor especificidad posible. Además, se logra la producción de linfocitos T de memoria específicos contra SARS-CoV-2, que han sido demostrados como de mayor relevancia frente a las reexposiciones.

Por otro lado, la inadecuada respuesta citotóxica de los linfocitos T CD8+ —producto de la hiperactividad que conlleva a la exhaustividad de manera rápida; su aporte a la producción de la tormenta de citoquinas, provocando apoptosis celular; la posibilidad de muerte celular por infección propiamente tal y todos los factores que influyen en la linfopenia marcada— también se podría acompañar, como ocurre en SARS-CoV-1, por la ineficaz diferenciación de linfocitos T CD4+, predominando perfil de citoquinas que genera aumento de linfocitos Th17 e incluso Th2.

Todo esto llevaría a la pobre respuesta antiviral que provoca que se perpetúe la infección, asociada a la mantención del estado proinflamatorio.

La incapacidad de montar una respuesta inmune adaptativa capaz de limitar la infección viral generaría que la perpetuación de la respuesta inmune innata permanezca desregulada e hiperactiva^(5,15,19,20).

RESPUESTA INMUNE DE MEMORIA

En el transcurso del tiempo han sido publicados seguimientos de pacientes recuperados de Covid-19, en los cuales se detecta una expansión robusta de células B de memoria y plasmablastos en las primeras etapas de la infección.

Simultáneamente, el SARS-CoV-2 activa las células T en la primera semana de infección y las células CD4+ de memoria específicas del virus y las células T CD8+ supuestamente alcanzan su punto máximo en 2 semanas, pero permanecen detectables a niveles más bajos durante 100 o más días de observación⁽²¹⁾. Estos hallazgos permiten suponer que la respuesta celular de largo plazo podría tener un rol preponderante en la protección frente a nuevas exposiciones (ver Figura 1).

DIAGNÓSTICO

1. RT- PCR

La reacción en cadena de polimerasa reversa constituye un ensayo de laboratorio, en el cual se detectan ácidos nucleicos, utilizando un *target* genético específico. Se utilizan *primers* de unión específica a secuencias aminoacídicas de genes propios de SARS-CoV-2, los cuales al ser detectados, se amplifican y dan el diagnóstico de positividad de la presencia de material genético viral.

Existen varios marcadores moleculares dirigidos a la detección de genes que codifican para proteínas propias de SARS-CoV-2, como lo son:⁽²²⁾

- Hel helicasa
- N nucleocápside
- M transmembrana
- E envoltura
- S - proteína Spike
- HE hemaglutinina esterasa
- ORF 1^a-1b (*open reading frames*)
- RdRp polimerasa dependiente de RNA

La organización mundial de la salud sugiere que el diagnóstico por RT-PCR debe incluir la detección del gen que codifica para la proteína E y para la RdRp. Por otra parte, el Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) plantea que lo ideal sería la detección de dos genes que codifiquen para la proteína de la nucleocápside N (N1 y N2). Sin embargo, estudios dirigidos demuestran que la inclusión de *primers* dirigidos contra genes para RdRp/Hel tienen la mayor sensibilidad y especificidad al detectar los niveles más bajos de material viral *in vitro*, por lo cual sería de preferencia elegir estos componentes a testear⁽²³⁾.

Las muestras pueden ser obtenidas de la orofaringe o nasofaringe, siendo esta última la más utilizada.

Además, se puede aplicar a muestras sanguíneas, fecales u orina.

El *gold estándar* para la detección de SARS-CoV-2 es RT-PCR de muestra de hisopado naso u orofaríngeo. También puede obtenerse muestra de las vías respiratorias de aspirado endotraqueal o lavado broncoalveolar. Dependiendo la condición clínica del paciente, si aún no se aísla microorganismo patógeno, la broncoscopia es la última opción en el paciente intubado, debido al riesgo de diseminación viral por aerosoles⁽²⁴⁾.

La especificidad de este examen es alta, alcanzando valores cercanos a 100%; no así la sensibilidad que oscila entre 66-80%⁽²⁵⁾. Además, estos valores están supeditados a la presencia o no de síntomas, como también al momento de toma de la muestra posterior a contacto estrecho con paciente portador de la enfermedad. Por ende, posterior al contacto con el virus, la probabilidad de positividad con mayor certeza en caso de haber sufrido contagio es entre la primera y tercera semana de iniciado los síntomas⁽²⁶⁾.

2. Diagnóstico serológico

El diagnóstico serológico cumple un rol importante, cuando estamos frente a pacientes con alta sospecha clínica y que llevan más de dos semanas de síntomas, donde la RT-PCR podría salir negativa. Además, es una herramienta útil cuando se quiere evaluar prevalencia de la enfermedad en las poblaciones o la búsqueda activa de población expuesta para evaluar inmunidad poblacional.

El diagnóstico serológico se basa en la detección de anticuerpos totales (IgM, IgG e IgA), utilizando antígenos recombinantes para la formación de complejos (rSPIKE, rRBD, rN).

Los métodos diagnósticos más utilizados: enzimoinmunoensayos (ELISA), electroquimioluminiscencia (ECLIA) e inmunocromatografía⁽²⁷⁾.

La detección de anticuerpos por ELISA o ECLIA permite una interpretación cuantitativa o al menos semicuantitativa, a diferencia de otros test de inmunoensayo o inmunocromatografía, que son *point of care*, de interpretación visual rápida y que solo entregan información cualitativa⁽²⁶⁾.

Xiang *et al* estudió la respuesta serológica en dos grupos de pacientes: pacientes con diagnóstico de Covid-19 confirmado y pacientes sospechosos.

En el grupo de pacientes confirmados obtuvo una sensibilidad y especificidad de 77,3% y 100% respectivamente para la medición de IgM y sensibilidad de 83,3% con especificidad de 95% para IgG.

En el grupo de pacientes sospechosos, la sensibilidad y especificidad para IgM fue de 87,5% y 100% respectivamente, así como 70,8% y 96,6% para IgG. Lo que sugiere que frente a sospecha clínica, el diagnóstico serológico tiene un adecuado rendimiento, sobre todo en cuanto a certificar diagnóstico al ser positivo^(27,28).

REFERENCIAS

1. Shi Y, Wang Y, Shao C, Huang J, Gan J, Huang X *et al.* Covid-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ* [Internet] 2020;27:1451–4.
2. Paces J, Strizova Z, Smrz D, Cerny J. Covid-19 and the immune system. *Physiol Res* 2020;9973:379–88.
3. Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with Covid-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol* [Internet] 2020;20:355–62.
4. Azkur AK, Akdis M, Azkur D, Sokolowska M, van de Veen W, Brügggen MC *et al.* Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in Covid-19. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2020;75:1564–81.
5. Immunology of Covid-19: an EAACI report. EAACI position paper. 2020.
6. Barrantes F. While we wait for a vaccine against SARS-CoV-2, why not think about available drugs? *Front Physiol* 2020;11:1–18.
7. Gilliet M, Cao W, Liu YJ. Plasmacytoid dendritic cells: Sensing nucleic acids in viral infection and autoimmune diseases. *Nat Rev Immunol* 2008;8:594–606.
8. Michalska A, Blaszczyk K, Wesoly J, Bluysen HAR. A positive feedback amplifier circuit that regulates interferon (IFN)-stimulated gene expression and controls type I and type II IFN responses. *Front Immunol* 2018;9:1–17.
9. Pan L, Mu M, Yang P, Sun Y, Wang R, Yan J *et al.* Clinical characteristics of Covid-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: A descriptive, cross-sectional, multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2020;115:766–73.
10. Portela Sousa C, Brites C. Immune response in SARS-CoV-2 infection: the role of interferons type I and type III. *Brazilian J Infect Dis* [Internet] 2020;24: 428–33.
11. Barnes BJ, Adrover JM, Baxter-Stoltzfus A, Borczuk A, Cools-Lartigue J, Crawford JM *et al.* Targeting potential drivers of Covid-19: Neutrophil extracellular traps. *J Exp Med* 2020;217:1–7.
12. Jesenak M, Banovcin P, Diamant Z. Covid-19, chronic inflammatory respiratory diseases and eosinophils—Observations from reported clinical case series. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2020;75:1819–22.
13. Kortekaas Krohn I, Shikhagaie MM, Golebski K, Bernink JH, Breynaert C, Creyns B *et al.* Emerging roles of innate lymphoid cells in inflammatory diseases: Clinical implications. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2018;73:837–50.
14. Tan M, Liu Y, Zhou R, Deng X, Li F, Liang K *et al.* Immunopathological characteristics of coronavirus disease 2019 cases in Guangzhou, China. *Immunology* 2020;160:261–8.
15. Vabret N, Britton GJ, Gruber C, Hegde S, Kim J, Kuksin M *et al.* Immunology of Covid-19: current state of the science. *Immunity* 2020;52:910–41.
16. Ju B, Zhang Q, Ge J, Wang R, Sun J, Ge X *et al.* Human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. *Nature* [Internet] 2020;584:115–9.
17. Lee WS, Wheatley AK, Kent SJ, DeKosky BJ. Antibody-dependent enhancement and SARS-CoV-2 vaccines and therapies. *Nat Microbiol* [Internet] 2020;5:1185–91.

18. Taylor A, Foo SS, Bruzzone R, Vu Dinh L, King NJC, Mahalingam S. Fc receptors in antibody-dependent enhancement of viral infections. *Immunol Rev* 2015;268:340–64.
19. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of Covid-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol* 2020;20:363–74.
20. Ahmadpoor P, Rostaing L. Why the immune system fails to mount an adaptive immune response to a Covid-19 infection. *Transpl Int* 2020;33:824–5.
21. Stephens DS, Mc Elrath MJ. Covid-19 and the path to immunity. *JAMA* 2020;324:1279–81.
22. Kim D, Lee J, Yang J, Kim JW, Kim VN, Chang H *et al.* Resource The architecture of SARS-CoV-2 transcriptome II II resource the architecture of SARS-CoV-2 transcriptome. *Cell [Internet]* 2020;181:914-921.e10.
23. Chan JFW, Yip CCY, To KKW, Tang THC, Wong SCY, Leung KH *et al.* Improved molecular diagnosis of Covid-19 by the novel, highly sensitive and specific Covid-19-RdRp/
Hel real-time reverse transcription-PCR assay validated in vitro and with clinical specimens. *J Clin Microbiol* 2020;58:1–10.
24. Pascarella G, Strumia A, Piliago C, Bruno F, Del Buono R, Costa F *et al.* Covid-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med* 2020;288:192–206.
25. Grassly NC, Pons-salort M, Parker EPK, White PJ, Ainslie K, Baguelin M *et al.* Report 16: Role of testing in COIVD-19 control. Disponible en: <https://spiral.imperial.ac.uk/handle/10044/1/78439>
26. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV-2. *JAMA* 2020;323:2249–51.
27. Mathuria JP, Yadav R, Rajkumar. Laboratory diagnosis of SARS-CoV-2 - A review of current methods. *J Infect Public Health [Internet]* 2020;13:901–5.
28. Krammer F, Simon V. Serology assays to manage Covid-19. *Science* 2020;368:1060-1.

CORRESPONDENCIA

Dra. Nicole Hunt Pavesi
 Sección de Inmunología, Alergias y VIH
 Departamento de Medicina
 Hospital Clínico Universidad de Chile
 Dr. Carlos Lorca Tobar 999
 Independencia, Santiago
 E-mail: nicolehuntp@gmail.com
 Fono: 562 2978 8567

