



Comunicaciones

2º Congreso de COVID-19

12-16 de abril de 2021

Sociedad Española de Inmunología (SEI)

37. IDENTIFICATION OF IMMUNE CELLS CHANGES THAT ASSOCIATE WITH SEVERE COVID-19

Francisco Borrego Rabasco^{1,2}, Gabirel Astarloa Pando¹, Ane Orrantia Robles¹, Raquel Pérez Garay^{1,3}, Iratxe Seijas Betolaza^{1,3}, Javier Nieto Arana^{1,3}, Natale Imaz Ayo¹, Silvia Pérez Fernández¹, Eunate Arana Arri¹ and Olatz Zenarruzabeitia Belaustegi¹

¹Instituto de Investigación Sanitaria Biotruces Bizkaia, Barakaldo, Spain. ²Ikerbasque, Basque Foundation for Science, Bilbao, Spain. ³Cruces University Hospital, Barakaldo, Spain.

Keywords: T cell activation. Granzyme B. CD300 Receptors.

COVID-19 manifests with a wide diversity of clinical phenotypes characterized by dysfunctional and exaggerated host immune responses. Many results have been described on the status of the immune system of patients infected with SARS-CoV-2, but there are still aspects that have not been fully characterized or understood. In this study, we have analyzed a cohort of patients with mild, moderate and severe disease. We performed flow cytometric studies and correlated the data with the clinical characteristics and the clinical laboratory values of the patients. Both conventional and unsupervised data analyses concluded that patients with severe disease are characterized, among others, by a higher state of activation in all T cell subsets (CD4, CD8, double negative and T follicular helper cells), higher expression of perforin and granzyme B in cytotoxic cells, expansion of adaptive NK cells and the accumulation of activated and immature dysfunctional monocytes which are identified by a low expression of HLA-DR and an intriguing abrupt change in the expression pattern of CD300 receptors. More importantly, correlation analysis showed a strong association between the alterations in the immune cells and the clinical signs of severity. These results indicate that patients with severe COVID-19 have a broad perturbation of their immune system, and they will help to understand the immunopathogenesis of severe COVID-19 as well as could be of special value for physicians to decide which specific therapeutic options are most effective for their patients.

108. ANÁLISIS DE LAS VARIACIONES ALÉLICAS HLA Y SU RELACIÓN CON LAE COVID-19

Francisco Boix Giner^{1,2,3,4}, M. Nieves Gutiérrez Zufiaurre^{2,5}, Sergio García Sánchez⁶, Miguel Alcoceba Sánchez^{1,2,3,4}, María García Álvarez^{1,2,3,4}, Cristina de Ramón Sánchez^{1,2,3,4}, Rocío Corral Monforte^{1,2,3,4}, Marcos González Díaz^{1,2,3,4}, J. Luis Muñoz Bellido^{2,5}, Ramón García Sanz^{1,2,3,4}

¹Servicio de Hematología, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA), Salamanca, España. ²Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Salamanca, España. ³CIBERONC-CB16/12/00233, Salamanca, España. ⁴Centro de Investigación del Cáncer-IBMCC (USAL-CSIC), Salamanca, España. ⁵Servicio de Microbiología, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA), Salamanca, España. ⁶Facultad de Biología, Universidad de Salamanca, Salamanca, España.

Palabras clave: HLA. COVID-19.

Introducción: La enfermedad de la COVID-19, causada por el virus SARS-CoV-2, ha ocasionado una pandemia a nivel mundial con cifras de contagio nunca antes vistas en nuestro tiempo. Desde el inicio de la pandemia, la infección por SARS-CoV-2 se caracterizó por un amplio espectro clínico de la enfermedad, siendo más severa en pacientes de edad avanzada (> 65 años) y con comorbilidades. La búsqueda de biomarcadores predictivos y de pronóstico en pacientes con COVID-19 es vital para reducir la alta tasa de mortalidad que ha demostrado tener esta enfermedad. El sistema HLA es responsable de la defensa contra patógenos infecciosos, tales como bacterias, virus y hongos.

Objetivos: Estudiar las variaciones alélicas de los genes HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1, -DQA1, -DPB1 y -DPA1 en pacientes COVID-19 del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca

Material y métodos: Se han incluido un total de 447 pacientes COVID-19 diagnosticados por qPCR. Se utilizaron, como grupo control, los tipajes HLA de 1950 voluntarios del Registro Español de Médula Ósea de Castilla y León. La determinación HLA se realizó por PCR-SSOP. Las muestras fueron analizadas en el citómetro de flujo Luminex®. El estudio caso-control se realizó mediante χ^2 y los análisis de supervivencia se estimaron mediante curvas Kaplan-Meier.

Resultados: El análisis comparativo caso-control reveló que los alelos HLA-A*01 ($p < 0,0001$, $Pc < 0,0021$), -B*08 ($p = 0,0003$, $Pc = 0,0108$) y -C*07 ($p = 0,0027$, $Pc = 0,0378$) se encontraron en me-

nor proporción en pacientes COVID-19 vs grupo control. En cuanto al análisis de supervivencia, los pacientes con los alelos HLA-A*02 ($p = 0,011$), -A*11 ($p = 0,033$), -C*04 ($p = 0,039$) y -DQB1*02 ($p = 0,044$) presentaron mayor probabilidad de supervivencia, mientras que los alelos HLA-A*32 ($p = 0,01$), -A*33 ($p = 0,003$), -B*52 ($p = 0,05$), -DRB1*13 ($p = 0,011$) y -DQB1*06 ($p = 0,005$) se asociaron con una menor probabilidad de supervivencia. Estos resultados se validaron en análisis multivariante con edad y sexo, pero nuestros resultados han de contrastarse con otras variables asociadas a OS (ABO, SpO₂, comorbilidades como HTA, diabetes, obesidad, etc.).

Conclusiones: De confirmarse nuestros resultados, la determinación de los alelos HLA en estadios tempranos de la infección podría permitir identificar pacientes con peor pronóstico, lo que implicaría diferencias en las pautas terapéuticas

172. KIR AND HLA ASSOCIATION IN COVID-19 DISEASE

Elena González López¹, Adriel Roa Bautista¹, Mónica Renuncio García¹, María Gutiérrez Larrañaga¹, Sandra Guiral Foz¹ and J. Gonzalo Ocejo Vinyals²

¹Servicio de Inmunología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Spain. ²Laboratorio de Histocompatibilidad e inmunogenética, Servicio de Inmunología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Spain.

Keywords: KIR. HLA. COVID-19.

Introduction: The current pandemic situation caused by SARS-CoV-2 has led the scientific community trying to understand how our immune system could fight against this virus. Natural killer cells (NKS) are one of the most important cells involved in both innate and adaptive immune response. It has been described that combination between stimulatory and inhibitory killer immunoglobulin-like receptors (KIRs) and human leukocyte antigens (HLA) ligands interaction influence the outcome of some viral infections. We sought to characterize KIR-HLA associations in COVID-19 patients in order to understand whether KIR and HLA ligands could be involved in the susceptibility or not to this novel viral infection.

Material and methods: We compared KIR and HLA ligands association in 176 COVID-19 patients and 230 healthy donors. HLA and KIR typing were performed using PCR sequence-specific oligonucleotide typing (PCR-SSO) in a Luminex® 200 platform. Furthermore, we examined if KIR and HLA ligands expressed in the COVID-19 patient's group were involved in the clinical course: asymptomatic disease, mild clinical course, or needing for admission in the intensive care unit (ICU).

Results: We found that frequency of HLA-B alleles belonging to the Bw4 group was significantly higher in healthy patients than in COVID-19 group (82.2% (167/230) vs 68.18% (120/176)) ($p = 0.002$; OR = 0.46). KIR3DL1 gene with Ile80 and Bw4 HLA group was significantly more frequent in COVID-19 patients (36.36% (64/176)) compared to healthy individuals (25.22% (58/230)) ($p = 0.02$; OR = 1.69). Finally, we also observed significant differences in KIR2DL3 and HLA-C1 association between COVID-19 patients with mild clinical course and ICU patients ($p = 0.04$; OR = 0.18). However, all these differences were not significant after correction for multiple comparisons.

Conclusions: It has been described that interaction between KIR2DL3 and its HLA-C1 ligands could cause spontaneous clearance of the Hepatitis C virus disease and HLA-C1 homozygosity was protective against Hepatitis B virus infection. Moreover, interaction of KIR3DL1 with Bw4 Ile80 has been shown to delay VIH progression to AIDS. This could be explained because this interaction generates a weak inhibition signal overridden by activating signals which could result in lyses of the infected target cells. However, the lack of significance after Bonferroni correction would speak in favour of a minor role of NK cells in clearance SARS-CoV-2 infection. Further and larger studies are needed to confirm our findings.

173. HLA ASSOCIATION WITH RISK AND SEVERITY IN COVID-19 PATIENTS

Adriel Roa Bautista¹, Elena González López¹, Mónica Renuncio García¹, Sandra Guiral Foz¹, María Gutiérrez Larrañaga¹ and J. Gonzalo Ocejo Vinyals²

¹Servicio de Inmunología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Spain. ²Laboratorio de Histocompatibilidad e inmunogenética, Servicio de Inmunología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Spain.

Keywords: HLA. COVID-19. Association.

Introduction: The human leukocyte antigen (HLA) system is an essential structure for antigen presentation. Multiple studies have evaluated the association between some HLA alleles and the prognosis in different viral diseases and the COVID-19 could also be related with this interaction. We aimed to evaluate the possible association between HLA and COVID and how it could influence the severity of the disease.

Material and methods: A total of 469 COVID patients (mean age, 56 years; range, 8-102 years; male/female ratio 1,0) and 262 (healthy blood donors mean age, 48 years; range, 18-65 years; male/female ratio, 1,3) were recruited. HLA typing was performed by polymerase chain reaction sequence-specific oligonucleotide (PCR-SSO) in a Luminex®200. Patients were divided into three groups according to the clinical course of the disease: mild ($n = 195$, 41.6%), moderate ($n = 216$, 46.1%) or severe symptoms ($n = 58$, 12.3%).

Results: When we compared HLA alleles between COVID-19 patients and healthy donors, we found several HLA significant differences in HLA-A and B loci (HLA-A*02, A*03, and B*40 $p = 0.04$, $p = 0.02$ and $p = 0.01$ respectively). Furthermore, when we analyzed differences among the patients with different clinical course, we observed that frequency of HLA-B*57 was significantly higher in moderate group than in patients with mild symptoms ($p = 0.02$). In the same way, HLA-DQA1*05 were more frequent in moderate COVID-19 patients compared to mild symptoms group ($p = 0.003$). By contrast, HLA-A*33 was more frequent in mild patients compared with the moderate group ($p = 0.02$). The same applied for HLA-DRB1*07 and HLA-DQA1*02 ($p = 0.006$). HLA-C*02 was more frequent in severe patients compared to those that had moderate disease ($p = 0.004$). Finally, patients with a mild COVID-19 course showed a higher frequency of HLA-B*08, HLA-B*51 and HLA-DRB1*01 than severe group ($p = 0.05$, $p = 0.004$ and $p = 0.04$, respectively). Furthermore, HLA-B*51 frequency was significantly higher in mild course disease than in moderate COVID-19 patients ($p = 0.01$).

Conclusions: It has been demonstrated that HLA play a role against viral infections influencing on their clinical course. However its role in COVID infection remains unclear. In our cohort we found that presence of several alleles belonging to HLA-A, B, DRB1 and DQA1 loci were associated with susceptibility or resistance against SARS-CoV-2 infection. Furthermore, several HLA class I and II alleles could be related with the clinical course of the disease.

309. COVID-19; LA NUEVA GRAN SIMULADORA. MÁS ALLÁ DE UN PROCESO INFECCIOSO

Anxela Crestelo Vieitez, Cristina Gallego Lezaun, Nicolás Alcalá Rivera, Raúl Martínez Murgui, María del Mar García Andreu, Martín Gericó Aseguinolaza, Laura Peiro Muntadas, Paula Aragónés Pequerul, Esther del Corral Beamonte y Soledad Isasi de Isasmendi

Medicina Interna, Hospital Royo Villanova, Zaragoza, España.

Palabras clave: Trombocitopenia. Purpura. Inmunitaria.

Caso clínico: Presentamos el caso clínico de una paciente de 42 años, sin antecedentes de interés, que acude a nuestro centro con

un cuadro clínico consistente en fiebre, petequias, y plaquetopenia moderada y progresiva. En las primeras 48 horas inicia clínica de focalidad neurológica con bradipsiquia, afasia motora, y debilidad en hemicuerpo derecho. En la prueba de imagen realizada al ingreso llama la atención la aparición de derrame pleural bilateral. Destacan, analíticamente, elevación de transaminasas, una LDH de 355 UI/L, una PCR de 5,63 mg/dL, una trombopenia de 46.000 plaquetas, y un D-dímero de 7.579 ng/mL. Se completó el estudio con una revisión de frotis de sangre periférica donde no se observaron agregados plaquetarios ni esquistocitos. La actividad de ADAMTS13 fue normal (60,5%). Se detectaron anticuerpos IgG e IgM asociados a la membrana plaquetaria. La haptoglobina fue de < 5,8 (indetectable) y el Coombs directo negativo. El recuento de reticulocitos fue elevado, de 4,7%. En cuanto a la autoinmunidad, destacan unos anticuerpos anticardiolipina IgM positivos, e hipocomplementemia C3 y C4. Se hicieron 3 PCRs para detectar SARS-CoV-2 que fueron negativas, pero la determinación de anticuerpos IgG fue positiva. La paciente presentó anemización progresiva durante el ingreso (de 12,2 a 10 g/dL de hemoglobina). Se instauró tratamiento con megadosis de corticoides, con normalización progresiva de las cifras de plaquetas, desaparición de las lesiones purpúricas, y resolución de la clínica neurológica. En un primer momento se planteó diagnóstico diferencial entre un posible lupus eritematoso sistémico (primer brote) o una púrpura trombocitopénica trombótica (PTT). Dado los hallazgos de las pruebas complementarias, que permitieron descartar otras entidades, como el síndrome de Evans, acompañado de la excelente respuesta al tratamiento corticoideo y la evolución clínica de la paciente, nuestra orientación clínica fue que podría ser compatible con una pseudopúrpura trombocitopénica trombótica secundaria a una infección por SARS-CoV-2. En nuestra paciente, creamos que la base fisiopatológica sería un mecanismo inmunológico desencadenado por la infección por SARS-CoV-2, provocando un cuadro sindrómico que imita a una PTT (no llega a cumplir criterios, como la presencia de esquistocitos) con anemia hemolítica no autoinmune (Coombs directo negativo), trombopenia grave, y clínica neurológica asociada con un probable mecanismo trombótico de base.

318. EL PAPEL DE LAS CÉLULAS T COOPERADORAS FOLICULARES EN LA INFECCIÓN POR SARS-CoV-2

Patricia Suárez Fernández, Daniel Arroyo Sánchez, Rocío Laguna Goya, Cecilia González Cuadrado, Alberto Utrero Rico, María Lasa Lázaro, Antonio Lalueza Blanco, Francisco Javier Gil Etayo, Antonio Serrano Hernández y Estela Paz Artal

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

Palabras clave: Respuesta humoral. CTFH.

Introducción: Para el control de la enfermedad COVID-19 es necesario comprender la respuesta inmune y las alteraciones inmunopatológicas que acompañan a las formas graves. Las células T cooperadoras foliculares circulantes (cTFH) se especializan en promover la diferenciación de los linfocitos B a células plasmáticas productoras de anticuerpos. Los tres subtipos: cTFH1, cTFH2 y cTFH17, difieren en el patrón de citoquinas secretado. Mientras que las cTFH1 están dirigidas a una respuesta más celular, los otros dos subtipos son mejores cooperadores T:B.

Objetivos: Comprender mejor el papel de las cTFH en la infección por SARS-CoV-2.

Material y métodos: Se obtuvieron PBMCs de 71 pacientes a su llegada a urgencias por infección por SARS-CoV-2 y de 25 controles sanos (CS). En 16 pacientes se obtuvo además una muestra en los 5 días posteriores. El diagnóstico se confirmó por RT-PCR. Mediante citometría de flujo se identificaron las cTFH como CD4+CXCR5+ y sus subtipos cTFH1, cTFH2 y cTFH17 con los marcadores CXCR3 y CCR6 (CXCR3+CCR6-, CXCR3-CCR6- y CXCR3-CCR6+ respectivamente). Se consideraron cTFH activadas las ICOS+PD1+ y senescentes las ICOS-PD1+. El estudio de anticuerpos se realizó mediante ELISA anti-IgG e IgA específica anti-S1.

Resultados: A su llegada a urgencias estos pacientes presentaron mayores frecuencias del subtipo cTFH2 ($p < 0,0001$) y menores de cTFH17 ($p = 0,007$) frente a CS. La frecuencia de células activadas de los subtipos cTFH1 y 2 se encontraba aumentada en pacientes comparado con CS ($p < 0,0001$ y $p < 0,0001$); siendo las cTFH1 el subtipo que internamente presentó un mayor porcentaje de células activadas, en comparación con los otros dos subtipos ($p < 0,0001$). En comparación a CS, las cTFH1 estaban significativamente más activadas en pacientes COVID-19 ($p < 0,0001$), pero no los subtipos 2 y 17. Los pacientes con curso leve y sin insuficiencia respiratoria (IR), presentaron mayores porcentajes de cTFH1 ($p = 0,02$) y cTFH1 activadas ($p = 0,007$) que los pacientes con IR grave. Por el contrario, los pacientes más graves presentaron mayores porcentajes de cTFH2 y 17 senescentes ($p = 0,02$ y $p = 0,01$). En los pacientes con seguimiento se observó una disminución en los subtipos cTFH2 y 17 activados tras la aparición de IgG ($p = 0,001$ y $p = 0,0006$). Tras la aparición de IgA se observó la misma tendencia.

Conclusiones: La activación de cTFH1 podría tener un papel en la resolución de la COVID-19 mientras que cTFH2 y 17 parecen estar más implicados en la respuesta humoral.

325. IL-6-BASED MORTALITY PREDICTION MODEL FOR COVID-19: VALIDATION AND UPDATE

Alberto Utrero Rico¹, Javier Ruiz Hornillo^{2,3}, Cecilia González Cuadrado¹, Claudia Geraldine Rita⁴, Berta Almoguera Castillo^{5,6}, Antonio Herrero González⁵, Luisa María Villar⁴, Carmen Ayuso García^{5,6}, Estela Paz Artal^{1,7} and Rocío Laguna Goya^{1,7}

¹Instituto de Investigación Biomédica Hospital 12 de Octubre, IMAS12, Madrid, Spain. ²Hospital Infanta Elena, Valdemoro, Spain.

³Universidad Francisco de Vitoria, Madrid, Spain. ⁴Hospital Ramón y Cajal, IRYCIS, Madrid, Spain. ⁵Instituto de Investigación Sanitaria-Fundación Jiménez Díaz University Hospital, Madrid, Spain. ⁶Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain. ⁷Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain.

Keywords: COVID-19. Prediction. Mortality.

Introduction: Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a highly variable condition. Validated tools to assist in the early detection of patients at high risk of mortality can help guide medical decisions.

Objectives: To validate externally, as well as in patients from the second pandemic wave in Europe, our previously developed mortality prediction model for hospitalized COVID-19 patients.

Methods: Three validation cohorts were generated: two external with 185 and 730 patients from the first wave and one internal with 119 patients from the second wave. The probability of death was calculated for all subjects using our prediction model, which includes SpO2/FiO2 ratio, neutrophil-to-lymphocyte ratio, LDH, interleukin-6 and age. Discrimination and calibration were evaluated in the validation cohorts. The prediction model was updated by re-estimating individual risk factor effects in the overall cohort (N = 1,477).

Results: The mortality prediction model showed good performance in the external validation cohorts 1 and 2, and in the second wave validation cohort 3 (AUC 0.94, 0.86 and 0.86, respectively), with excellent calibration (calibration slope 0.86, 0.94 and 0.79; intercept 0.05, 0.03 and 0.10, respectively). The updated model accurately predicted mortality in the overall cohort (AUC 0.91), which included patients from both the first and second COVID-19 waves. The updated model was also useful to predict fatal outcome in patients without respiratory distress at the time of evaluation.

Conclusions: This is the first COVID-19 mortality prediction model validated in patients from the first and second pandemic waves. The COR+12 online calculator is freely available to facilitate its implementation (https://utrero-rico.shinyapps.io/COR12_Score/).

337. DISREGULACIÓN DE LA INMUNIDAD INNATA EN COVID-19: MARCADORES Y TRANSCRIPTOMA

Alberto Utrero Rico¹, Cecilia González Cuadrado¹, Marta Chivite Lacaba¹, Paloma Talayero de Azcarate^{1,2}, Marta de Castro², Ramón Costa², Rocío Laguna Goya^{1,2}, Óscar Cabrera Marante^{1,2}, Daniel Pleguezuelo Garrote^{1,2} y Estela Paz Artal^{1,2}

¹Instituto de Investigación Biomédica Hospital 12 de Octubre, IMAS12, Madrid, España. ²Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

Palabras clave: COVID-19. Monocitos. Inflamación.

Introducción: La hiperinflamación característica de formas graves de COVID-19 sugiere una disregulación de la inmunidad innata. Los monocitos (MO) circulantes son parte integrante de ésta y su análisis puede ayudar a comprender mejor la fisiopatología de la infección por SARS-CoV-2.

Objetivos: Estudiar el papel de los monocitos en pacientes COVID-19.

Material y métodos: Incluimos 45 controles sanos (CS), 131 pacientes COVID-19 en fase aguda (AGD) y 52 que tuvieron COVID-19 y se recuperaron (post-COVID-19). Analizamos 20 citoquinas en plasma. Identificamos tres subpoblaciones de MO: clásicos (CD14+CD16-), no clásicos (CD14-CD16+) e intermedios (CD14+CD16+) y evaluamos la expresión de CCR2, CCR5, CD86, HLA-DR y CD33. Evaluamos la producción de citoquinas de los MO estimulados con LPS. En ARN y ADN de células CD14+ aisladas estudiamos el transcriptoma (250 genes relacionados con inflamación) y la conformación de la cromatina de promotores (ATAC-seq).

Resultados: Los AGD tienen significativamente mayores niveles de MO clásicos e intermedios y menores de no clásicos. Los MO en AGD presentan una reducción significativa de HLA-DR en membrana, mientras que los MO post-COVID tienen la mayor expresión de receptores de quimioatracción (CCR2, CCR5), coestimulación (CD86) y HLA-DR. En AGD los MO producen mayores niveles de citoquinas proinflamatorias y menores de citoquinas antiinflamatorias. Un total de 42 genes se encontraron diferencialmente expresados entre CS y AGD, y 26 entre CS y post-COVID. La expresión de IL10, Bcl6, MAFF, MAFG y Areg se encontró significativamente aumentada en AGD, y permanecía aumentada en post-COVID vs CS. El análisis no supervisado clasificó a los AGD en dos clusters. El cluster A, que incluyó pacientes con MO con reducción de marcadores de membrana, mostró mayor riesgo de ingreso en UCI y de muerte. En el transcriptoma, los MO del cluster A mostraron menor expresión de IRF1 (respuesta de interferones tipo I) que los del cluster B. Los pacientes post-COVID-19 presentaron una fuerte respuesta de células T específicas para péptidos del SARS-CoV-2, que no se encontró en AGD.

Conclusiones: En fase aguda los MO contribuyen a la inflamación patológica y tienen capacidad reducida de estimular la inmunidad adaptativa por su baja expresión de HLA-DR, como se observa por la falta de respuesta T. Tras la enfermedad, estos MO up-regulan proteínas de quimioatracción, coestimulación y presentación antigénica. A la llegada al hospital, encontramos dos grupos de AGD.

354. RESPUESTA INMUNE HUMORAL Y CELULAR TRAS LA VACUNA BTN162B2 DE PFIZER-BIONTECH

Patricia Almendro Vázquez¹, Rocío Laguna Goya^{1,2}, Miguel Moreno Batanero¹, Marta Chivite Lacaba¹, Alberto Utrero Rico¹, Patricia Suárez Fernández¹, Javier Gil Etayo^{1,2}, Luís Pérez Ordoño³, Eva Muro Fernández³ y Estela Paz Artal^{1,2,4}

¹Instituto de Investigación Biomédica Hospital 12 de Octubre, Madrid, España. ²Servicio de Inmunología, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España. ³Servicio de Urgencias, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España. ⁴Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España.

Palabras clave: Vacuna. Anticuerpos. FluoroSpot.

Introducción: La vacuna BNT162b2 de Pfizer-BioNTech, basada en RNA mensajero que codifica para la proteína completa de la espícula (S) del SARS-CoV-2, ha comenzado a administrarse dentro del plan de vacunación frente a COVID-19 que acaba de iniciarse en nuestro país.

Objetivos: Determinar la prevalencia y dinámica de la respuesta inmune humoral y celular tras la vacunación frente a SARS-CoV-2 con BNT162b2.

Material y métodos: Se ha diseñado un estudio observacional, longitudinal y prospectivo en una cohorte de 71 sujetos sanos (19 con COVID previo y 52 sin infección previa) que han recibido la vacuna BNT162b2 en el Hospital 12 de Octubre. De cada sujeto participante se tomarán muestras de sangre 6 veces a lo largo de 6 meses: pre-vacuna, antes de recibir la segunda dosis, y a día 15 y a meses 1, 3 y 6 de haber completado la vacunación. Se analizarán i) la respuesta de células T específicas frente al dominio S1 de la espícula, la nucleocápside (N) y la membrana (M) del virus, mediante FluoroSpot (Mabtech) y ii) los títulos de anticuerpos específicos frente a S1 mediante ELISA (Euroimun) y de anticuerpos neutralizantes mediante citometría de flujo.

Resultados: Hasta el momento se exponen datos de las muestras pre-vacuna y tras la primera dosis. Pre-vacuna, los sujetos que no han estado en contacto previo con el virus carecen de respuesta celular y humoral frente a S1, mientras que los sujetos que han tenido la infección mantienen linfocitos específicos frente a S1, N y M ($p = 0,005$, $p = 0,001$ y $p = 0,001$, respectivamente) y en el 83,3% de ellos se detectan anticuerpos específicos frente a S1 en suero. La respuesta celular a la vacuna es exclusiva frente a S (no frente a N y/o M), y tras la primera dosis el número de linfocitos específicos frente a S1 es mayor en los sujetos expuestos previamente a SARS-CoV-2 ($p = 0,0007$). Tras la primera dosis, el 83% de los sujetos sin COVID previo desarrolla respuesta celular específica frente a S1 ($p < 0,0001$) y el 94,5% genera anticuerpos específicos frente a S1. El 100% de los sujetos con exposición previa al virus muestra un incremento significativo de la respuesta celular tras la primera dosis ($p = 0,03$).

Conclusiones: Una única dosis de BT162b2 da lugar al desarrollo de linfocitos T específicos frente a SARS-CoV-2 en el 83% de los participantes y a la generación de anticuerpos específicos en el 94,5%. Estos resultados se completarán con el análisis de la respuesta inmune tras la administración de la segunda dosis de la vacuna.

358. RESPUESTA CELULAR FRENTE A SARS-CoV-2 EN PACIENTES CONVALECENTES DE COVID-19

Patricia Almendro Vázquez¹, Rocío Laguna Goya^{1,2}, Miguel Moreno Batanero¹, Daniel Arroyo Sánchez^{1,2}, Begoña de Dios García³, Ana Colás Herrera³, Marta de Castro³, Raúl Martínez Porqueras³, Carlos Lumbierres Bermejo^{3,4} y Estela Paz Artal^{1,2,4}

¹Instituto de Investigación Biomédica Hospital 12 de Octubre, Madrid, España. ²Servicio de Inmunología, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España. ³Servicio de Medicina Interna, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España. ⁴Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España.

Palabras clave: Respuesta inmune celular (CIR). FluoroSpot. Spot Forming Units (SFU).

Introducción: El análisis de la respuesta inmune celular (CIR) anti-SARS-CoV-2 en pacientes convalecientes de COVID-19 o después de la vacunación es de gran interés ya que, aunque la duración de los anticuerpos anti-SARS-CoV-2 puede ser limitada, los sujetos sin anticuerpos pueden mostrar una fuerte CIR protectora.

Objetivos: Desarrollar y evaluar un método para analizar la CIR frente a SARS-CoV-2 en pacientes convalecientes de COVID-19.

Material y métodos: Se analizaron dos cohortes: 239 pacientes 3-7 meses tras una infección moderada o grave por SARS-CoV-2 (post-COVID) y 30 controles sanos sin infección (HC). Se incubaron

300,000 PBMC/pocillo en placas FluoroSpot recubiertas con anticuerpos anti-IFN- γ (Mabtech). Se estimularon con a) anticuerpos anti-CD3 y anti-CD28, como control positivo (estímulo policlonal: máxima respuesta); b) con anti-CD28, como control negativo y c) con tres pools de péptidos solapantes que cubren, respectivamente, el dominio S1 de la espícula, la nucleocápside (N) y la membrana (M) del SARS-CoV-2 (Mabtech y JPT). Tras 16-18h de incubación se midió la CIR específica frente a SARS-CoV-2 mediante la detección de clones de células T productoras de INF- γ (spot forming units, SFU). Los resultados se expresaron como sfu/10⁶ PBMC.

Resultados: El análisis de activación policlonal mostró una sobreactivación significativa en pacientes post-COVID en comparación con HC (7.323 y 4.663 sfu/10⁶ PBMC respectivamente, $p < 0,0001$). La CIR frente a S1, N y M fue significativamente mayor en pacientes post-COVID que en HC (224 vs 7; 124 vs 3; 177 vs 6 sfu/10⁶ PBMC, respectivamente, todos $p < 0,0001$). Las curvas ROC mostraron que 25 (S1), 14 (N) y 21 (M) sfu/10⁶ PBMC eran puntos de corte de positividad óptimos: las AUC respectivas fueron 0,98, 0,97 y 0,97 (con 93%, 93% y 91% de sensibilidad, respectivamente y 100%, 100% y 97% de especificidad, respectivamente). La CIR frente a las tres regiones del virus fue altamente concordante y se observó en el 84% de los pacientes post-COVID. La CIR específica frente a SARS-CoV-2 se consideró como la respuesta positiva frente a S1 (con o sin respuesta a N y/o M). El 91,6% de los pacientes post-COVID fueron positivos para S1, el 4,2% presentó respuesta frente a otros coronavirus (negativo para S1, positivo para N y/o M) y el 4,2% restante no desarrolló ninguna respuesta.

Conclusiones: Se ha adaptado, puesto a punto y validado el ensayo FluoroSpot para cuantificar la CIR frente a SARS-CoV-2 mediante la detección INF- γ .

403. LINFOCITOS T-HELPER COMO FACTOR DETERMINANTE EN LA PROGRESIÓN DE LA COVID-19

Francisco Javier Gil Etayo¹, Patricia Suárez Fernández², Óscar Cabrera Marante¹, Daniel Arroyo Sánchez¹, Sara Garcinuño Serrano², Luis Allende Martínez¹, Esther Mancebo Sierra¹, Antonio Lalueza Blanco¹, Estela Paz Artal¹ y Antonio Serrano Hernández¹

¹Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España. ²Instituto de Investigación i+12, Madrid, España.

Palabras clave: COVID-19. T-helper. Citoquinas.

Introducción y objetivos: El tipo de respuesta inmune que se organiza en el microambiente de una infección viral es determinante para el pronóstico de dichas enfermedades. El objetivo de este trabajo fue estudiar la polarización de los linfocitos efectores T-helper en el momento agudo de la COVID-19, así como su posible asociación con el pronóstico de la enfermedad.

Material y métodos: Para poder llevar a cabo dicho estudio, se reclutaron 55 pacientes por el servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario 12 de Octubre entre el 2 de abril del 2020 al 2 de junio del 2020. Estos pacientes fueron divididos en 4 grupos en función del evento más crítico sufrido durante su hospitalización: 1) Pacientes fallecidos 2) Pacientes con requerimientos de admisión en la Unidad de Cuidados Intensivos 3) Pacientes con características clínicas y de laboratorio que requirieron tratamiento inmunomodulador 4) Pacientes con un curso benigno de la enfermedad sin necesidad de terapias complejas. De estos pacientes se analizaron los porcentajes y fenotípico de activación de linfocitos efectores T-helper mediante citometría de flujo, así como su perfil de citoquinas en suero en el momento del diagnóstico microbiológico por tecnología Luminex

Resultados: Nuestro estudio mostró una reducción significativa en el porcentaje de linfocitos T-helper 1 y T-helper 17, con un mayor porcentaje de linfocitos T-helper 2 activadas en los pacientes con COVID-19 en comparación con la población de referencia. Además, se

observó un mayor porcentaje de linfocitos T-helper 2 senescentes en los pacientes fallecidos respecto a los pacientes que sobrevivieron. El porcentaje de linfocitos T-helper 2 senescentes se comportó un factor de riesgo independiente de muerte (OR: 13,88) acompañado por el número de linfocitos totales (OR: 0,15) con un AUC de 0,879. Los pacientes con COVID-19 mostraron un perfil de citoquinas séricas pro-inflamatorias en comparación con los controles, con niveles más altos de IL-2, IL-6, IL-15 e IP-10. IL-10 e IL-13 también se elevaron en los pacientes en comparación con los controles. Los pacientes que no sobrevivieron presentaron niveles de IL-15 significativamente más altos que los que se recuperaron. No obstante, no se observaron diferencias significativas según los grupos de progresión de la enfermedad.

Conclusiones: Por todo esto, demostramos que el aumento de los niveles de IL-15 y una alta respuesta T-helper 2 se asocian con un desenlace fatal de la enfermedad.

515. ESTRÉS DE RETÍCULO ENDOPLÁSMICO Y LA TORMENTA DE CITOQUINAS EN LA ENFERMEDAD COVID-19

Jose Javier Fernández Rodríguez¹, Sonsoles Garcinuño Pérez², Sara Alonso Martín³, Cristina Mancebo Tejera³, Antonio Orduña Domingo^{3,2}, Nieves Fernández García³, Mariano Sánchez Crespo¹, Luis Inglada Galiana⁴ y Elena Bustamante Munguira⁵

¹Instituto de Biología y Genética Molecular, Valladolid, España.

²Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España.

³Universidad de Valladolid, Valladolid, España. ⁴Servicio de Medicina Interna, Hospital Río Hortega de Valladolid, Valladolid, España.

⁵Unidad Cuidados Intensivos, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España.

Palabras clave: Cytokine Storm. XBP1. UPR.

Los virus invaden los tejidos por su afinidad a receptores celulares, pero sin la maquinaria del huésped, no pueden producir sus propios materiales, replicarse e infectar nuevas células. Para el huésped, este proceso conlleva una sobrecarga masiva de orgánulos celulares encargados de diversas funciones; como son la síntesis, plegamiento y secreción de proteínas. Uno de los orgánulos más afectados es el retículo endoplásmico (RE), ya que la alteración de su homeostasis por la presencia de proteínas mal plegadas inicia una respuesta dirigida a la retención y degradación de las proteínas defectuosas. Esto activa una vía de señalización denominada respuesta a proteínas mal plegadas, conocida por el acrónimo UPR, derivado del inglés unfolded protein response. Asimismo, la activación de los sensores de estrés de RE y las ramas de la UPR se ha asociado con una notable capacidad para modular la producción de citoquinas y la respuesta inflamatoria (Groothjans et al, 2016). La rama más conservada de la UPR se inicia por la activación del complejo IRE1 α -XBP1, que se compone de una enzima con actividad dual proteína quinasa y endonucleasa que genera un factor de transcripción funcionalmente activo denominado sXBP1, tras el splicing de su transcripto preformado. XBP1 trans-activa un grupo seleccionado de proteínas proinflamatorias, entre las que se incluyen enzimas productoras de prostaglandinas y citoquinas. Estos mecanismos intervienen en la fisiopatología de la fiebre, la inmunosupresión y la denominada tormenta de citoquinas (Biying Hu et al, 2020). Estos antecedentes sugieren su participación en la patogenia de la neumonía y el fracaso multiorgánico de los pacientes con formas severas de la enfermedad COVID-19. Este estudio pretende determinar si la UPR ocurre durante la infección por SARS-CoV-2 y su objetivo principal es evaluar la incidencia de estrés del RE en los pacientes de COVID-19, con especial atención a la rama IRE1 α -XBP1 y su posible relación con la tormenta de citoquinas. El estudio se realizará con muestras de exudados nasofaríngeos y aspirados bronco-alveolares de pacientes con respiración controlada por infección grave ingresados en el Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

sitorio de Valladolid. La aplicabilidad del conocimiento derivado del estudio, se dirige a la posible utilización de fármacos activos sobre la rama IRE1α-XBP1 como moduladores de la respuesta inmune innata y de la tormenta de citoquinas en la enfermedad COVID-19.

688. ANÁLISIS DE LA EVOLUCIÓN DE ANTICUERPOS FRENTE AL SARS-CoV-2. A PROPÓSITO DE UN CASO

Lourdes Albert Botella, Jerónimo Pérez Salmerón, Pablo Gómez Martínez, Reyes García Reverte y María Encarnacion Guirao Martínez

Hospital Ibermutuamur, Espinardo (Murcia), España.

Palabras clave: IgG. IgM. Vacuna.

Introducción: La COVID-19 es una enfermedad causada SARS-CoV-2 y presenta un periodo de incubación es de 1 a 14 días. Nuestro sistema inmune reacciona frente al virus sintetizando anticuerpos. La secreción de IgM se detecta durante la fase sintomática de la enfermedad y su presencia permite identificar una infección reciente. Por otro lado, los anticuerpos del tipo IgG aparecen en suero unos días más tarde que las IgM y su persistencia permite reconocer a personas que se han infectado en el pasado, se han recuperado de la enfermedad y sean inmunes.

Caso clínico: Mujer de 30 años que acude a nuestro hospital por tos, fiebre (39 °C) y malestar general y refiere que hace 5 días tuvo contacto estrecho con una persona diagnosticada de COVID-19. Se realiza el test de Antígeno con resultado negativo. Siguiendo el protocolo se amplía prueba qRT/PCR resultando ser positiva (Ct = 29,21). A los 10 días se respeta qRT/PCR informándose como negativa. Desde el laboratorio se realiza un seguimiento de la evolución serológica determinando anticuerpos IgM frente a la proteína S (VR: positivo > 1,00 Index) e IgG frente a la proteína N (VR: positivo > 1,40 Index). Las determinaciones se llevan a cabo en diferentes momentos: a los 9, 14, 20, 31, 45, 110, 121, 135 y 143 días desde la qRT/PCR positiva. Se obtienen los siguientes resultados: 9d: IgM = 6,50/IgG = 0,50; 14d: IgM = 9,44/IgG = 6,49; 20d: IgM = 9,17/IgG = 7,09; 31d: IgM = 6,26/IgG = 6,72; 45d: IgM = 3,81/IgG = 6,23; 110d: IgM = 1,88/IgG = 3,38; 121d: IgM = 1,44/IgG = 3,19; 135d: IgM = 0,68/IgG = 2,61; 143d: IgM = 0,59/IgG = 2,40. Se manifiesta que ambas IgGs permanecen positivas más tiempo del periodo de convalecencia, incluida la IgM. A los 4 meses se le administra a la paciente la 1ª dosis de la vacuna Comirnaty. Se cuantifica la IgG frente a la subunidad S1 (VR: positivo > 50,0 AU/mL) 3 días antes y a los 11 días tras administrar la 1ª dosis. 3d antes: IgG = 988 AU/mL; 11d desde la vacunación: IgG = 58,867 AU/mL. Se observa que tras una única inyección la IgG frente a S1 es 59,6 veces mayor.

Conclusiones: Los resultados de este estudio indicarían que la IgM frente a la proteína S puede permanecer en suero más tiempo de la fase aguda de la infección, más de 4 meses. Finalmente, destaca la gran respuesta inmune que presenta la paciente con una dosis de la vacuna. Este hallazgo se mostraría coherente con las recientes recomendaciones de las autoridades sanitarias francesas, que sugieren la administración de una única dosis a aquellas personas que han superado la COVID-19.

884. RESPUESTA CELULAR A SARS-CoV-2 EN PACIENTES CON INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

Elionor Lynton Pons, Daniel Albert Jares, Teresa Franco Leyva, Leticia Alserawan de Lamo, Esther Moga Naranjo, Óscar de la Calle Martín y Laura Martínez Martínez

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España.

Palabras clave: Respuesta celular. Interferón gamma. Inmunodeficiencias.

Introducción: La actual pandemia COVID-19 ha suscitado un debate general sobre como evaluar la respuesta inmunológica. A pesar de que la caracterización de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 es la herramienta más usada, carece de utilidad en pacientes que padecen alteraciones en la producción de inmunoglobulinas. En este tipo de pacientes es necesario evaluar la respuesta celular para objetivar una infección previa y cuantificar dicha respuesta.

Objetivos: Poner a punto una técnica diagnóstica de evaluación de la respuesta celular, robusta y de sencilla interpretación, para evaluar pacientes con inmunodeficiencias, especialmente las humorales.

Material y métodos: Se evaluó la respuesta celular tras estimulación con un pool de péptidos de SARS-CoV-2 por cuantificación de IFN-γ en sobrenadantes de cultivo celular en 5 pacientes con inmunodeficiencias primarias: 1 agammaglobulinemia de Bruton, 2 inmunodeficiencias comunes variables, 1 hipogammaglobulinemia de origen desconocido y 1 inmunodeficiencia celular sin caracterizar. En todos ellos se evaluó también la respuesta de anticuerpos.

Resultados: Los resultados obtenidos nos permitieron determinar que los pacientes con inmunodeficiencias primarias que habían estado en contacto con el SARS-CoV-2 presentaban una respuesta celular evidente tras 48 horas de estimulación que era incluso más marcada al evaluarla a los 5 días. Sin embargo, la respuesta a 24 horas resultó ser ambigua. Estos resultados se validaron en una cohorte de individuos sanos (con anticuerpos anti-SARS-CoV-2 negativos) y pacientes que habían superado la COVID-19 (con PCR y anticuerpos anti-SARS-CoV-2 positivos).

Conclusiones: La evaluación de la respuesta celular frente a SARS-CoV-2 es una herramienta diagnóstica muy útil en pacientes con inmunodeficiencias humorales. Esta respuesta debe estudiarse entre las 48 horas y los 5 días de estimulación, incluso en individuos no inmunocomprometidos, ya que una evaluación más temprana puede llevar a una clasificación errónea de los individuos que han contraído la infección con meses de anterioridad a la determinación.

982. FUNCTIONAL AND HOMING PROFILE OF ACUTE T CELL IMMUNE RESPONSES AGAINST SARS-CoV-2

Nerea Sánchez Gaona, Judit Grau Expósito, Cristina Kirkegaard Biosca, Jordi Navarro I Mercade, Daniel Álvarez de la Sierra, Andrés Antón Pagarolas, Vicenç Falcó Ferrer, Joaquín Burgos Cibrán, María José Buzón Gómez and Meritxell Genescà Ferrer

VHIR, Barcelona, Spain.

Keywords: SARS-CoV-2. T Cell Response. Acute Infection.

Antigen-specific T cell immune responses may be key to control SARS-CoV-2 viral infection, as they potentially provide long term immunity in some viral infections such as SARS or influenza. Identifying the phenotype and functionality of virus-specific T cell responses in blood may be decisive to properly manage patients and inform vaccine development. Here, we studied the acute infection functional profile, migration patterns and caspase-3 expression of antigen-specific T cell responses in three different cohorts of patients diagnosed with acute COVID-19 (n = 46). In depth flow cytometry analyses indicated increased apoptosis in antigen-specific and non-specific T cells associated with disease severity. Pattern variations associated with T cell responses against SARS-CoV-2 were based on two factors, the targeted viral protein and the cohort of patients assessed. Overall, cell stimulation with membrane (M) and nucleoprotein (N) viral peptides induced a Th1 profile exemplified by IFN-γ in CD4+ T cells and degranulation in CD8+ T cells respectively, whereas spike (S) peptides induced a biased Th2 profile exemplified by IL-4. Hospitalization and disease severity were associated with predominant IFN-γ and IL-4 responses, as well as increased

responses against S peptides, while non-hospitalized outpatients had a dominant IL-10 response produced by CCR7 expressing cells. In summary, different SARS-CoV-2 viral proteins elicit unlike T cell functional profiles, which have clear implications for vaccine design. A balanced anti-inflammatory and effector antiviral response may be key to favor infection resolution without major complications during acute infection.

1033. IDENTIFICATION OF RESIDENT MEMORY T CELL RESPONSES IN THE LUNG OF COVID-19 PATIENTS

Marina Suppi Pérez¹, Núria Massana Martinell¹,
Joel Rosado Rodríguez², Antonio Astorga Gamaza¹,
Anna Falcó Roget¹, Irene Sansano Valero²,
Juliana Esperalba Esquerra², Santiago Ramón Y Cajal Agüeras²,
María J. Buzón Gómez¹ and Meritxell Genescà Ferrer¹

¹Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Barcelona, Spain. ²Vall d'Hebron Hospital Universitari, Barcelona, Spain.

Palabras clave: Tissue-Resident Memory T Cells. Cellular Immunity. Lung Parenchyma.

Introduction: Considering that SARS-CoV-2 interacts with the host at the respiratory tract mucosal interface, T cells strategically positioned within these surfaces may be essential to limiting infection. A key role for resident memory T cells (TRM) in protection against pathogen challenge has been established for many tissues, including the lung. In this study we aimed to determine the presence, duration and functional profile of SARS-CoV-2 specific TRM in the lung of convalescent patients, which we compared to blood.

Material and methods: 5 patients with previous COVID-19 history (1 asymptomatic, 2 mild-hospitalized and 2 severe-hospitalized cases) were subjected to thoracic surgery for different reasons between 1 and 10 months after initial SARS-CoV-2 RT-PCR confirmation. The phenotype and functional capabilities of specific CD4+ and CD8+T cells from concomitant lung and blood against SARS-CoV-2 were measured by flow cytometry after stimulation with a pool of overlapping SARS-CoV-2 viral peptides M (membrane), N (nucleoprotein) and S (spike). Antibody detection and tissue viral persistence were also addressed.

Results: Antigen-specific TRM were detected in the lung of all convalescent patients and their frequency increased with disease severity, particularly for IFNg and degranulation (CD107a). While we observed high variability among study patients, the frequency of lung cells responding to each peptide pool demonstrated a general trend for more antigen-specific T cells belonging to the TRM subsets for all functions and all patients. Further, their magnitude was in general low and less consistent for IL-4 or IL-10 responses. Importantly, a consistent polyfunctional IFNg+CD107a+ T cell response against N peptides, which was mostly associated with the TRM fraction, was detected in the lung of all convalescent patients. Last, the comparison between the overall SARS-CoV-2-specific T cell responses detected in lungs with the ones found in contemporary peripheral blood samples highlighted strong differences between these two compartments.

Conclusions: SARS-CoV-2 infection induces the establishment of antigen-specific TRM in the lung parenchyma and these memory

responses are detectable up to 10 months after infection, which may be key for future protection against reinfection. Nonetheless, the magnitude and profile of the lung SARS-CoV-2 specific T cells strongly differ from the response detected in blood, which has implications for infection/vaccine immunity monitoring.

1283. RECUPERACIÓN DE LOS NIVELES LINFOCITARIOS PREVIOS EN PACIENTES DE COVID-19

Eva Bueno García, Alejandra García Torre,
Beatriz Rioseras de Bustos, Rocío López Martínez,
Marco Antonio Moro García, Sara Alonso Álvarez,
Carmen Pérez Fonseca, Corina Castro del Cueto,
Pablo Herrero Puenté y Rebeca Alonso Arias

Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España.

Palabras clave: Linfocitos. Inflamación. Recuperación.

La infección por SARS-CoV-2 se caracteriza por provocar una profunda linfopenia, fundamentalmente en aquellos pacientes con mayor severidad de la enfermedad y peor pronóstico. Para analizar si existe una recuperación efectiva de los valores previos a la infección de las poblaciones leuco y linfocitarias en individuos de edad avanzada, se estudiaron 88 pacientes recuperados de la infección, 42 requirieron hospitalización (6 en UCI) ($76,5 \pm 11,7$ años) y 54 no ($72,2 \pm 12$ años). Se compararon los niveles de leucocitos totales, neutrófilos, monocitos y linfocitos previos (entre 2 meses y 4 años) con los posteriores a la infección (entre 4 y 7 meses tras negativización de la PCR). Se recogieron los niveles más patológicos de dímero-D y de NT-proBNP durante la infección y los de la analítica posterior. También se cuantificaron por citometría de flujo las poblaciones de linfocitos T, B, NK, CD4+ y CD8+. Al comparar las cifras absolutas de las poblaciones leucocitarias previas y posteriores a la infección, se encontraron diferencias estadísticamente, aunque no biológicamente, significativas en leucocitos ($6,76 \times 10^3/\mu\text{L}$; RI: $2,26 \times 10^3/\mu\text{L}$ vs $6,18 \times 10^3/\mu\text{L}$; RI: $2,10 \times 10^3/\mu\text{L}$, test Wilcoxon; $p < 0,001$), linfocitos ($2,19 \times 10^3/\mu\text{L}$; RI: $1,24 \times 10^3/\mu\text{L}$ vs $1,88 \times 10^3/\mu\text{L}$; RI: $0,87 \times 10^3/\mu\text{L}$, t de Student datos pareados; $p < 0,001$) y monocitos ($0,57 \times 10^3/\mu\text{L}$; RI: $0,2 \times 10^3/\mu\text{L}$ vs $0,52 \times 10^3/\mu\text{L}$; RI: $0,22 \times 10^3/\mu\text{L}$, test Wilcoxon; $p < 0,001$). No se encontró correlación entre los cambios observados entre estas poblaciones leucocitarias y los valores de NT-proBNP y dímero-D durante la infección. Sin embargo, los valores de dímero-D tras la infección se correlacionaron positivamente con las diferencias en los niveles de linfocitos pre y post-infección (test Spearman; rho = $0,273$ y $p < 0,05$) y negativamente con las de monocitos (test Spearman; rho = $-0,299$ y $p < 0,01$). No se encontraron diferencias significativas entre los pacientes ingresados y no ingresados en los valores absolutos de las poblaciones linfocitarias estudiadas. Estos resultados demuestran que los pacientes de edad avanzada que superan la infección por SARS-CoV-2 recuperan niveles de poblaciones leuco y linfocitarias semejantes a las que presentaban incluso años antes de la infección, lo que parece apoyar que la migración podría ser el principal mecanismo responsable de la linfopenia periférica. Sin embargo, el mantenimiento de un mayor estatus inflamatorio tras la infección podría influir negativamente en esta recuperación linfocitaria.