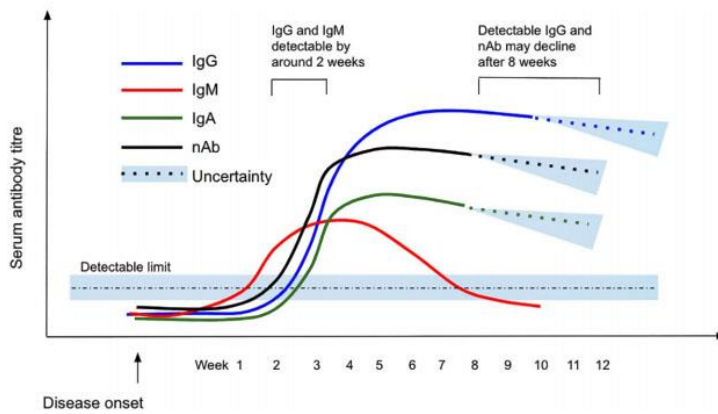


## Anticuerpos como respuesta a la infección por el SARS-CoV-2



**Fig 3. Schematic showing the scale of IgG/IgM/IgA/Neutralising Ab response over time from disease onset.** Note that the y-axis is illustrative only and therefore no scale is given: this figure gives an indicative overview of findings from all included studies with relative peaks and decline indicated.

## **Antibody response to SARS-CoV-2 infection in humans: A systematic review**

Post N, Eddy D, Huntley C, van Schalkwyk MCI, Shrotri M, Leeman D, et al.

**PLoS ONE** 15(12): e0244126. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244126>.

**Antecedentes:** el conocimiento adquirido sobre otros coronavirus sugiere que, tras la infección por el SARS-CoV-2, se genera una inmunidad parcial que perdurará entre 1-2 años. Se intuye que al inicio de la pandemia la inmunidad frente al SARS-CoV-2 era prácticamente inexistente dada la amplia y rápida extensión de la misma. Caracterizar la generación de anticuerpos tras la infección por el SARS-CoV-2 es de vital importancia para el desarrollo de vacunas y de las estrategias de vacunación, así como para dirigir el diseño, implementación e interpretación de pruebas serológicas que permitan vigilar la evolución de los pacientes.

**Objetivo:** comprender las características, dinámica, sus determinantes y la inmunidad conferida por la respuesta de anticuerpos tras la infección por el SARS-CoV-2.

**Material y método:** revisión sistemática de artículos publicados entre el 01/01/2020 y el 26/06/2020. Se centraron en estudios que midieron los niveles de anticuerpos (anticuerpos totales, IgA, IgG y/o IgM) con un seguimiento superior a 28 días (como límite final de la fase aguda de la enfermedad). Se incluyeron estudios con menor tiempo de seguimiento que relacionaban la respuesta inmune y su protección o la correlación con otros factores.

En la revisión se incluyeron 150 estudios (el 72% de ellos informaban sobre la respuesta de anticuerpos; el 47% de la protección lograda por la inmunidad). El 72% se centraba en pacientes hospitalizados y, por lo tanto, incluyendo pacientes de mayor gravedad. El 7% de los estudios evaluaban la respuesta de anticuerpos en pacientes asintomáticos y solo el 3% de los estudios incluidos comunicaban datos sobre la protección proporcionada por la inmunidad en pacientes asintomáticos.

### **Resultados:**

· La seroconversión durante la fase aguda ( $\leq 28$  días) en la mayoría de los pacientes con formas sintomáticas de la COVID-19.

❖ La **dinámica en la aparición de anticuerpos** es similar a la observada con otros coronavirus.

- **IgM:** se detecta durante la fase aguda alcanzando su cenit 2-5 semanas después de la aparición de la enfermedad, con progresiva disminución de sus niveles durante las siguientes 3-5 semanas hasta hacerse, en muchos casos, indetectables.

- **IgG:** algo más tardía en aparecer, se detecta entre la semana 3-7 tras la aparición de la enfermedad. Posteriormente se estabilizan sus niveles al menos durante 8 semanas, pudiendo seguirse de una disminución moderada de sus niveles.

- **IgA:** pocos estudios han descrito su dinámica. Se ha descrito que el cenit de sus niveles aparece entre los días 16-22 tras la aparición de los síntomas, sin que exista consenso en su posterior dinámica.

❖ **Secuencia de la respuesta de anticuerpos:**

- La mayoría de los estudios refieren la detección inicial de IgM seguido de la detección de IgG, sin que estos resultados sean consistentes entre los distintos estudios.

- En algunos estudios se han detectado simultáneamente los anticuerpos IgA e IgM y posteriormente los IgG, mientras que en otros estudios se detectó la IgG antes que la IgM y en otro estudio, realizado en monos, la IgM y la IgG se detectaron de manera simultánea.

❖ **Anticuerpos Neutralizantes:**

- La mayoría de los pacientes COVID-19 desarrollan anticuerpos neutralizantes.
- La intensidad de la respuesta, pero no la dinámica de la misma, se correlaciona con la gravedad de la enfermedad.
  - Inicialmente se detectan a partir del 7-10 día tras la aparición de la enfermedad, alcanzando su cenit hacia la 3ª semana de evolución para posteriormente ir disminuyendo (no se obtuvieron datos por encima de los 7 meses de seguimiento).
  - Respuesta más intensa en el caso de los varones.
  - La respuesta era menos intensa en los casos leves de la enfermedad, aun manteniendo su capacidad protectora.
  - Se han detectado diferentes anticuerpos específicos frente al SARS-CoV-2 con potente capacidad neutralizante, especialmente el anti-RBD (Receptor Binding Domain).

❖ **Reactividad cruzada con otros coronavirus**

- La evidencia es limitada.
- La reactividad cruzada es mayor entre el SARS-CoV-1 y el SARS-CoV-2, pero la actividad neutralizante es débil e infrecuente.
- Sólo se observó reacción cruzada con el SARS-CoV-2 en el 10% de los sueros de sujetos con anticuerpos frente a coronavirus estacionales, pero con escasa actividad neutralizante.

❖ **Correlación entre anticuerpos y carga viral**

- La presencia de anticuerpos IgG anti N (nucleocápside) del SARS-CoV-2 se correlacionaba de forma significativa con una carga viral reducida (Ct >22) y con menor mortalidad (mayores niveles de IgG anti N se correlacionan con menores niveles de la carga viral).
- En un pequeño número de pacientes pueden coexistir IgG específico frente al SARS-CoV-2 e identificar ARN detectable del SARS-CoV-2 hasta el día 50 tras la seroconversión.

**A destacar:**

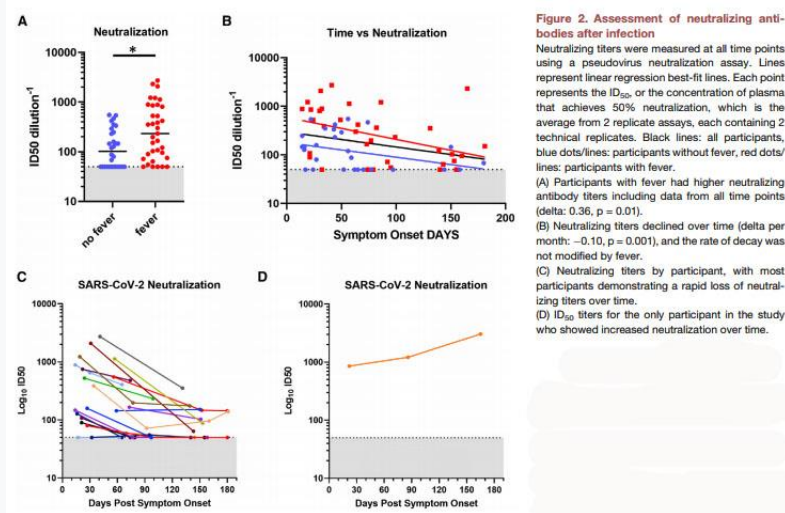
- La literatura disponible hasta el 26/06/2020 sobre la respuesta de anticuerpos frente a la infección por el SARS-CoV-2 es heterogénea y de calidad variable, con diferencias en las características de los pacientes incluidos, los objetivos marcados y los métodos de análisis utilizados.
- El conocimiento de la dinámica de la IgG en la COVID-19 viene limitada por el corto periodo de seguimiento de los estudios publicados e incluidos en esta revisión.
- La información disponible en los estudios revisados en relación con las posibles correlaciones de la respuesta de anticuerpos neutralizantes era incompleta, inconsistente o contradictoria.
- Es preciso realizar estudios que de forma estandarizada confirmen la dinámica de la respuesta de anticuerpos en los pacientes COVID-19.

**Comentarios**

- Se han seguido publicando, con seguimientos más prolongados, nuevos datos sobre el comportamiento de los anticuerpos tras la infección por el SARS-CoV-2.
  - Las respuestas de IgG se mantienen durante > 6 meses en los sujetos adultos que han superado una forma leve de la COVID-19, encontrándose una correlación con la fiebre (la duración de la fiebre se

asociaba positivamente con los niveles de IgG anti-trímero S y anti-NP (nucleocápside) pero no con la IgG anti-RBD (Receptor Binding Domain)<sup>1</sup>.

- La actividad neutralizante decae rápidamente, correlacionándose con la pérdida de títulos de IgM anti-trímero S, a pesar del mantenimiento a largo plazo de la IgG<sup>1</sup>.



• Más recientemente se han publicado los datos de un estudio que hizo el seguimiento, durante 42 semanas, de 24 pacientes que se habían recuperado de la COVID-19 (13 en su forma leve y 11 graves)<sup>2</sup>.

- Los niveles de anticuerpos IgG se mantienen hasta la 34-42 semanas, aunque con descensos progresivos a partir de la 5-7 semana hasta la 34-42 semanas de evolución.

- Los niveles alcanzados por los anticuerpos eran mayores en las formas graves de la enfermedad.

- Todos los pacientes recuperados de la COVID-19 eran positivos para la IgM durante la 5-7 semanas; el 16,7% de los sujetos eran negativos entre las semanas 8-11, y presentando una reducción significativa de los niveles de IgM durante la 14-16 semanas.

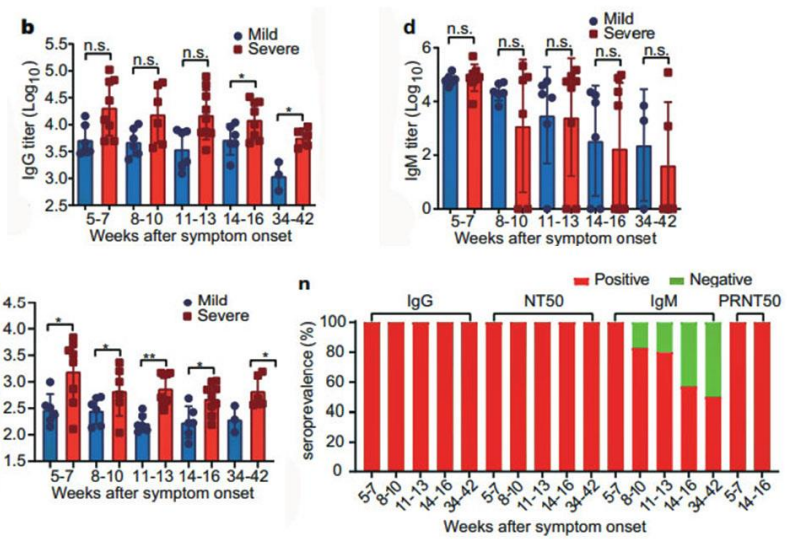
- Los títulos de anticuerpos neutralizantes (NT<sub>50</sub>) fueron descendiendo entre la 5-7 hasta la 11-13 semana, manteniéndose posteriormente estables hasta la semana 34-42, siendo los títulos más elevados durante toda la evolución en los pacientes que habían desarrollado formas graves de la enfermedad (frente a los que superaron formas leves de la misma).

- Tanto los anticuerpos IgG como los neutralizantes son detectados en el 100% de los pacientes hasta las 34-42 semanas tras la aparición de los síntomas.

- Los anticuerpos IgM fueron positivos en el 100% de los pacientes durante las semanas 5-7, decreciendo al 50,0% de los sujetos a las 34-42 semanas de evolución.

<sup>1</sup> Harrington WE, Trakhimets O, Andrade DV, Dambrauskas N, Raappana A, Jiang Y, et al. Rapid decline of neutralizing antibodies is associated with decay of IgM in adults recovered from mild COVID-19. Cell Reports Medicine. 2021; 2: 100253. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2021.100253>.

<sup>2</sup> Cheng M-L, Liu H-Y, Zhao H, Wang G-Q, Zhou C, Zheng J, et al. Longitudinal dynamics of antibody responses in recovered COVID-19 patient. Signal Transduction and Targeted Therapy. 2021; 6: 137. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00559-7>.



**Etiquetas:** COVID-19; Inmunidad; Prevención y protección.