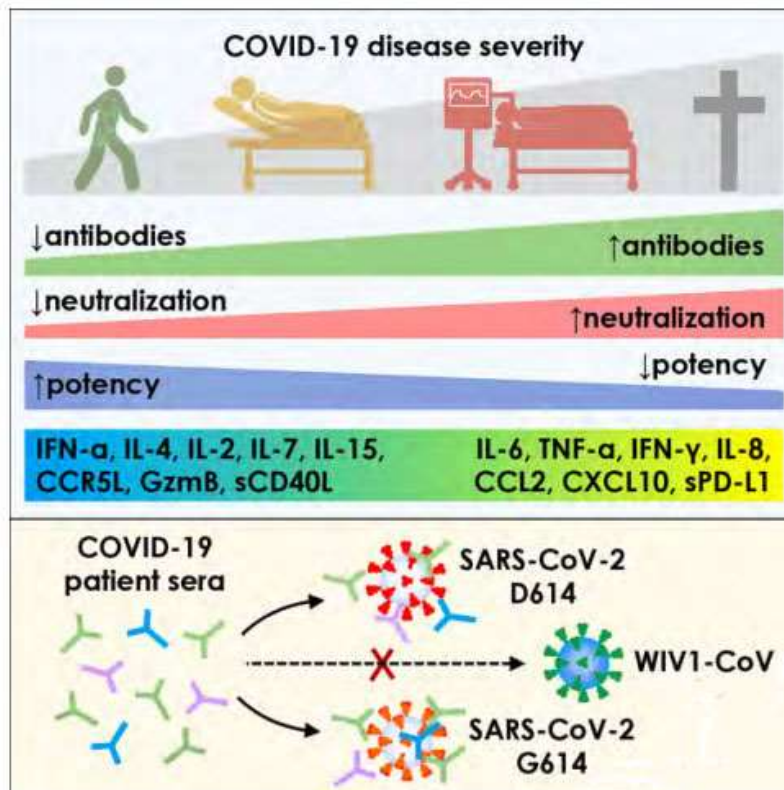


# COVID-19: predecir la supervivencia a través de los anticuerpos neutralizantes



## **COVID-19 neutralizing antibodies predict disease severity and survival**

Wilfredo F. Garcia-Beltran, Evan C. Lam, Michael G. Astudillo, Diane Yang, Tyler E. Miller, Jared Feldman, et al.

Cell. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.12.015>.

**Antecedentes:** la infección por el SARS-CoV-2, como responsable de la enfermedad COVID-19, se manifiesta con una gran variabilidad en su severidad. Aún no está clara la influencia de la severidad de la enfermedad en el desarrollo de las respuestas inmunes protectoras ni el papel que asumen los anticuerpos en la progresión de la enfermedad. La información disponible en la actualidad no permite determinar exactamente el verdadero papel (beneficioso, neutro o perjudicial) de los anticuerpos durante la infección activa por el SARS-CoV-2. También se desconoce cómo se modifica la respuesta de la inmunidad humoral con ciertos tratamientos inmunomoduladores implementados en pacientes COVID-19 (corticoides o Tocilizumab), con nuevas mutaciones del virus (D614G) o nuevos coronavirus detectados en murciélagos (WIV1-CoV).

**Objetivo:** caracterizar la respuesta inmune humoral y los hallazgos clínicos en pacientes con diferente severidad de la COVID-19 sometidos a diferentes tratamientos para la misma.

**Material y método:** se analizaron los sueros de 113 pacientes infectados por el SARS-CoV-2 que presentaban diferentes niveles de severidad de la enfermedad (COVID-19) y sometidos a diferentes tratamientos, a la vez que se analizaron los sueros de 1.257 sujetos como grupo control en muestras que habían sido tomadas previamente a la pandemia. Los pacientes fueron catalogados como: no hospitalizados (nunca lo fueron en este proceso), hospitalizados (al menos durante 1 día sin precisar ser intubado, incluso habiendo sido dados de alta), intubados (al menos durante 1 día, habiendo sido extubados y dados de alta), fallecidos (por COVID-19 tras obtener la muestra) e inmunodeprimidos (por motivos farmacológicos o por procesos médicos subyacentes, y entre los que se encuentran hospitalizados, no hospitalizados e intubados, pero ningún fallecido), y todos ellos reclasificados como no severos (no hospitalizados y hospitalizados) y severos (intubados o fallecidos).

### **Resultados:**

- Los pacientes hospitalizados eran de mayor edad (mediana de 63 vs 28 años,  $p < 0.0001$ ), siendo mayor la proporción de hombres que necesitaron intubación y/o fallecieron (74% [el 51% entre los varones],  $p = 0.02$ )
- La severidad clínica estaba relacionada con los marcadores de inflamación (Proteína C reactiva, ferritina, Dímero-D, lactato deshidrogenasa e IL-6), con la linfopenia y con niveles altos de troponina T.
- **Cuantificación (técnica ELISA) de anticuerpos IgG, IgM e IgA anti-RBD (Receptor Binding Domain) o frente a la totalidad de la espícula del SARS-CoV-2** mostró:
  - los niveles de anticuerpos anti-RBD y anti espícula estaban fuertemente correlacionados.
  - los sujetos infectados por el SARS-CoV-2 (D614) o una de sus mutaciones circulantes (G614) presentan una respuesta neutralizante cruzada entre ellas.

- no se observó reactividad cruzada de los anticuerpos anti-RBD frente al SARS-CoV-2 y el RBD del SARS-CoV (homología del 73%), ni con el del MERS-CoV (17% homología), ni con el de otros coronavirus estacionales (NL63 y HKU1), aunque pueden existir algunos pacientes (<1%) que pudieran tener niveles bajos de reactividad cruzada.

• **Ensayo de neutralización de pseudovirus SARS-CoV-2 de alto rendimiento**

- Se encontraron títulos neutralizantes de 1:664 en el conjunto de los pacientes COVID-19 (rango 1:12 a 1:8.748) [títulos neutralizantes de virus vivo de la influenza de 1:40 mostraron inmunidad protectora], aunque aún está por establecer el punto de corte de la potencia neutralizante de la respuesta inmune humoral que posibilite la protección frente al SARS-CoV-2.

• **Relación entre la inmunidad humoral neutralizante en la infección por SARS-CoV-2 y la severidad clínica**

- los anticuerpos IgG, tras la aparición de los síntomas, eran detectados en el suero de forma simultánea, incluso de forma previa, a la detección de IgM e IgA, permaneciendo detectables hasta el final del seguimiento (72 días), mientras que la IgA e IgM disminuyeron tras el día 42.

- RBD es la diana principal de los anticuerpos neutralizantes, manteniéndose los títulos de anticuerpos neutralizantes a lo largo del tiempo.

- los pacientes más graves (intubados o fallecidos) tenían los niveles más altos de anticuerpos IgG e IgA anti-RBD y anti-espícula (no se encontró diferencias para la IgM), teniendo también títulos neutralizantes más elevados.

- Tanto los anticuerpos IgG anti-RBD como los anti-espícula era excelentes predictores del efecto neutralizante, presentando mayor sensibilidad los anticuerpos IgG anti-espícula (98% vs 78%) mientras que la mayor especificidad la presentaban los anticuerpos anti-RBD (100% vs 92%), siendo el IgG anti-RBD el que presentaba la correlación más potente con el efecto neutralizante ( $R^2=0.78$ ).

- en los pacientes severos adquiere especial interés la triple positividad (IgG, IgM e IgA anti-RBD y anti-espícula) asociándose con títulos más elevados de neutralización (IgM e IgA anti-RBD por sí solas son capaces de mantener cierto efecto neutralizante en ausencia de IgG).

- las muestras de los enfermos graves tendían a tener títulos de neutralización más bajos de los esperados (sugiere que presentan niveles más altos de anticuerpos IgG anti-RBD sin capacidad neutralizante).

- el índice de potencia de neutralización (NT50/IgG) [NT50= inverso del valor de concentración inhibitoria del 50%] puede tener utilidad en estratificar el riesgo de los pacientes, independientemente del momento evolutivo de la enfermedad (riesgo de muerte significativo en los días siguientes a la toma de la muestra en pacientes con valores del índice <100 [supervivencia a los 30 días del 87%] vs  $\geq 100$  [supervivencia a los 30 días del 100%]).

• **Correlación de la potencia de neutralización con las firmas de citocinas séricas**

- existen diferencias en los perfiles de citocinas y quimoquinas según la gravedad de la COVID-19 (casos graves aumento de IL-6, IL-8, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , CCL2, CCL10 y sPD-L1 y en los menos graves de IFN- $\alpha$ , IL-4, IL-2, IL-15, IL-7, CCL3, CCL5 y granzyma B).

- existía una correlación significativa entre la IL-6 y la disminución de la potencia neutralizante (IL-6 tiene efectos beneficiosos en el desarrollo de la inmunidad humoral pero puede ser perjudicial para la respuesta neutralizante de los anticuerpos cuando está desregulada).
- el empleo de corticoides y tocilizumab disminuían significativamente las concentraciones de IgG anti-RBD, disminuyendo también los títulos de neutralización en el caso de los corticoides y presentando un incremento significativo del índice de potencia de neutralización por su gran efectos sobre la IgG anti-RBD.

**A destacar:**

- los pacientes más graves tienen niveles más altos de anticuerpos anti-RBD y anti-espícula, en paralelo con niveles de los marcadores de inflamación y de citocinas pro-inflamatorias más altos.
- el índice de potencia de neutralización anti-RBD puede ser una herramienta útil para la estratificación del riesgo en los pacientes COVID-19.
- el empleo de corticoides disminuye los niveles de IgG anti-RBD y los títulos de neutralización, amortiguando la respuesta inmune y mejorando la supervivencia (otra posibilidad es que los niveles altos de anticuerpos con escasa potencia neutralizante empeoren la severidad de la enfermedad, quizás a través del fenómeno ADE- amplificación de la infección dependiente de anticuerpos).
- la inmunidad humoral incrementada contra un coronavirus generalmente muestra una limitada inmunidad neutralizante cruzada, incluso ante otros coronavirus con gran homología.