

**Respuesta de anticuerpos al
SARS-CoV-2 en pacientes con
COVID-19**

Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19

Quan-Xin Long , Bai-Zhong Liu, Hai-Jun Deng , Gui-Cheng Wu, Kun Deng⁵, Yao-Kai Chen, Pu Liao, Jing-Fu Qiu, Yong Lin, Xue-Fei Cai, De-Qiang Wang, Yuan Hu, Ji-Hua Ren, Ni Tang, Yin-Yin Xu, Li-Hua Yu, Zhan Mo, Fang Gong, Xiao-Li Zhang, Wen-Guang Tian, Li Hu, Xian-Xiang Zhang, Jiang-Lin Xiang, Hong-Xin Du, Hua-Wen Liu, Chun-Hui Lang, Xiao-He Luo, Shao-Bo Wu, Xiao-Ping Cui, Zheng Zhou, Man-Man Zhu, Jing Wang, Cheng-Jun Xue, Xiao-Feng Li, Li Wang, Zhi-Jie Li, Kun Wang, Chang-Chun Niu, Qing-Jun Yang, Xiao-Jun Tang, Yong Zhang, Xia-Mao Liu, Jin-Jing Li, De-Chun Zhang, Fan Zhang, Ping Liu, Jun Yuan, Qin Li, Jie-Li Hu, Juan Chen and Ai-Long Huang.

Nature Medicine. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0897-1>

Antecedentes: Se empiezan a conocer los primeros datos sobre la seropositividad frente al SARS-CoV-2, aunque suelen ser series de pocos casos. Epidemias previas por otros coronavirus, como SARS y MERS, mostraron que anticuerpos específicos frente al virus eran detectables en el 80-100% de los pacientes dos semanas después del inicio de los síntomas.

Objetivo: conocer la implantación y dinámica en la aparición de anticuerpos frente al SARS-CoV-2.

Material y método: se incluyeron 285 pacientes diagnosticados de COVID-19 ingresados en 3 hospitales de China. Se dispuso de muestras secuenciales de 70 de los pacientes.

Resultados:

Generales:

- los sueros de pacientes COVID-19 no mostraron reactividad cruzada con la subunidad S1 del antígeno de la espiga SARS-CoV, pero sí mostró cierta reactividad cruzada con los antígenos de la nucleocápside del SARS-CoV.
- El 100% de los pacientes habían desarrollado anticuerpos específicos IgG frente a la nucleocápside a los 17-19 días tras el inicio de los síntomas, mientras que los niveles de IgM específica alcanzaron su cenit entre los 20-22 días en el 94,1% de los pacientes.
- los niveles de anticuerpos específicos fueron creciendo durante las 3 primeras semanas, con un ligero descenso de las IgM a partir de la 3ª semana. Los pacientes graves, respecto a los no graves, desarrollaron títulos más elevados de IgG e IgM.

Dinámica:

Se supervisaron a 63 pacientes COVID-19 hasta el alta hospitalaria. Las muestras de suero se recogían cada 3 días. Se produjo la seroconversión, durante el periodo de seguimiento, en el 96,8% de ellos. Dos de ellos, una madre y su hija, fueron negativas para IgM e IgG durante el tiempo de hospitalización.

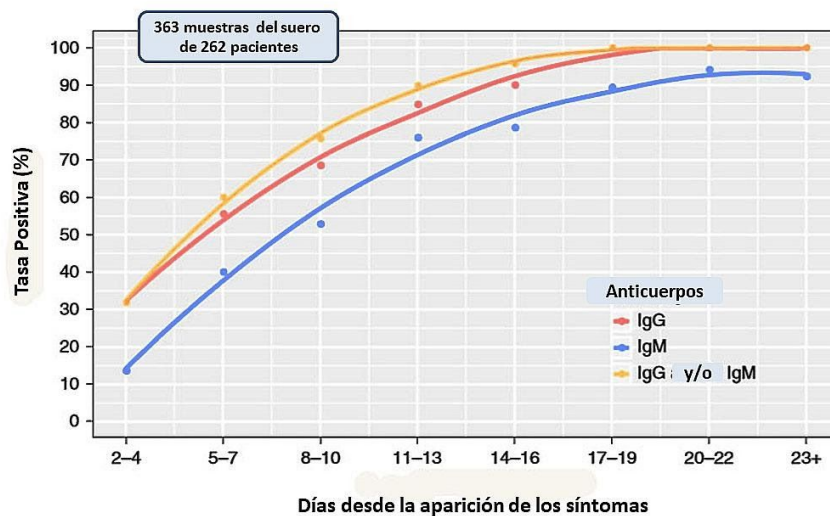
Se pudo seguir la evolución serológica en 26 pacientes, inicialmente negativos, que durante el periodo de seguimiento hicieron la seroconversión. Todos ellos hicieron la seroconversión de

IgM e IgG en los primeros 20 días tras la iniciación de los síntomas (mediana de seroconversión a los 13 días, tanto para IgM como para IgG).

Se observaron 3 tipos de seroconversión:

- sincrónica para IgG e IgM (9 pacientes),
- seroconversión de IgM previa a la de IgG (7 pacientes)
- seroconversión de IgM más tardía que la de IgG (10 pacientes).

Entre los pacientes que hicieron la seroconversión durante su hospitalización (19), los niveles de IgG alcanzaron su meseta a los 6 días tras su positivización, con una gran variabilidad entre pacientes (> 20 veces) y sin asociación con las características clínicas de los pacientes. La IgM presentó un comportamiento similar



Confirmación de infección:

Se analizaron los criterios de confirmación de infección por el MERS-CoV emitidos por la OMS (seroconversión o incremento de 4 veces los niveles de los anticuerpos específicos IgG) y su validez para el SARS-CoV-2. Se tomaron 2 muestras por cada paciente, una en la primera semana de la enfermedad y, la segunda, 2-3 semanas después. El 51,2% (21/41) de los pacientes con IgG negativa en la primera semana mostraron seroconversión en el segundo control. De los 18 pacientes que eran seropositivos en la primera semana, 8 hicieron un incremento de 4 veces en los niveles de IgG específica frente al virus. En su conjunto, el 70,7% de los pacientes con COVID-19 cumplen el criterio de la seroconversión de IgG y/o incrementarlos en 4 veces su valor inicial.

Identificación de pacientes COVID-19

Se valoraron 52 pacientes sospechosos de COVID-19 (tenían síntomas COVID-19 o hallazgos radiológicos) pero con la RT-PCR negativa (al menos en dos muestras consecutivas).

En la muestra inicial de 4 de ellos se encontró IgG o IgM específicas.

En uno de los paciente se incrementó en 4 veces la IgG a los 3 días de la primera muestra, los niveles de IgM se fueron incrementando en 3 muestras consecutivas pero en < 4 veces. La RT-PCR se tornó positiva entre la toma de la primera y segunda muestra.

En otro paciente la IgG se incrementó en 100 veces y la IgM en 10 veces, y en otro paciente tanto la IgG como la IgM fueron positivas

Este comportamiento con incremento secuencial en la IgG y/o la IgM o un resultado positivo en una muestra única tomada 2 semanas tras los síntomas sugiere que estos pacientes fueron infectados por el SARS-CoV-2.

Vigilancia de los contactos

Se valoraron 164 contactos cercanos a un paciente con la COVID-19 (diagnosticado tras el resultado positivo de la RT-PCR). Se les tomó una muestra, para valorar los anticuerpos específicos SARS-CoV-2, 30 días después de la exposición al contacto. De ellos , 16 sujetos (3 de ellos asintomáticos) eran positivos para IgG y/o IgM, confirmándose posteriormente el diagnóstico mediante RT-PCR positiva. En 7 pacientes (de los 148 incluidos) la IgG y/o la IgM eran positivas pero con RT-PCR negativa, indicando que el 4,3% de los contactos nunca hubieran sido diagnosticados con la RT-PCR como única prueba. Los 148 sujetos restantes tenían RT-PCR negativa y eran asintomáticos. 10 (de los 164) que eran positivos para IgG y/o IgM eran asintomáticos.

A destacar:

- los anticuerpos IgM pueden manifestarse por primera vez antes, después o de forma sincronizada con las IgG específicas frente al SARS-CoV-2.
- la detección de anticuerpos específicos frente al SARS-CoV-2 tiene utilidad en la identificación de pacientes, confirmación de la enfermedad y supervisión de los contactos.
- es necesario hacer una toma precoz de la muestra para poder confirmar los criterios de la OMS sobre infección MERS-CoV, puesto que la meseta de los niveles de IgG se alcanza al 7º día en el 12,2% de los pacientes.
- cuando no se obtenga la muestra para analizar los anticuerpos durante el periodo ventana, será necesario realizar tomas seriadas para comprobar la respuesta de los anticuerpos a la infección.
- como limitación al estudio, los autores señalan que no tomaron muestras para la neutralización del virus por lo que desconocen si las IgG detectadas tienen actividad neutralizante y, por otro lado, no poder relacionar la respuesta serológica con la evolución clínica de la enfermedad al ser una muestra pequeña de pacientes y todos en situación grave.

. Tan et al (<https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042382doi>) publicaron que la IgM frente a la proteína de la nucleocápside del SARS-CoV-2 se detectaba al 7º día y su cenit lo alcanzaba en el día 28, mientras que la IgG se detectaba el día 10 y su cenit al día 49 tras la aparición de los síntomas. Sin embargo, los anticuerpos frente al dominio de unión al receptor (RBD) de la proteína de la espiga (spike protein) fueron detectados el día 11 (mediana) tras la aparición de los síntomas.

- Zhang G, et al (<https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa229>) también publicaron un seguimiento longitudinal de la aparición de anticuerpos frente al SARS-CoV-2 de 112 pacientes de los que obtuvieron los datos retrospectivamente. El seguimiento, en algunos de ellos, se prolongó hasta los 50 días. 2 pacientes controlados en el periodo de 10-20 días presentaba tanto IgG como IgM negativas habiendo tenido inicialmente una prueba RT-PCR positiva que se negativizó en sucesivas repeticiones de la prueba, lo que pudiera indicar que fuera un **falso positivo**. Así mismo, en 4 pacientes se pudo detectar IgM positiva en el control transcurridos 40-50 días desde la aparición de los síntomas.

Cambios longitudinales en los anticuerpos frente al SARS-CoV-2 en la COVID-19					
	Días transcurridos tras la aparición de los síntomas				
	< 10	10 - 20	20 - 30	30 - 40	40 - 50
Nº Pacientes	7	10	38	49	8
Anticuerpos					
IgM (+)	1				
IgG (+)		3	21	19	<u>4</u>
IgG (+)/ IgM (+)	4	5	17	27	4
IgG (-)/ IgM (-)	2	2			