

Respuesta de anticuerpos en la enfermedad por coronavirus 2019 Antibody response in coronavirus disease 2019

Yaxsunaris Pérez Fumero* <https://orcid.org/0000-0002-5850-3116>

Ada Amalia Arce Hernández* <http://orcid.org/0000-0001-9884-0611>

Consuelo Macías Abraham <https://orcid.org/0000-0001-5484-096X>

Instituto de Hematología e Inmunología, La Habana, Cuba

*Autor para correspondencia (rchematologia@infomed.sld.cu)

RESUMEN

Introducción: En diciembre de 2019, se identificó en la ciudad de Wuhan, Hubei, Provincia de China una nueva enfermedad, el síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 2 (SARS-CoV-2), altamente contagioso, responsable de una alta letalidad y nombrada enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). Fue declarada por la Organización Mundial de la Salud una pandemia el 11 de marzo de 2020. Es de gran interés estudiar el comportamiento de la respuesta de anticuerpos frente al SARS-CoV-2, por la importancia que tiene la presencia o ausencia de inmunidad protectora sobre la transmisión y gravedad de la enfermedad.

Objetivo: Describir la respuesta de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 en el curso de la COVID-19.

Métodos: Se realizó una revisión de la literatura sobre COVID-19 y respuesta de anticuerpos. Los artículos fueron seleccionados de una búsqueda en diferentes sitios web de alto impacto internacional como Pubmed y Medline. Se hizo un riguroso análisis y resumen de la bibliografía revisada.

Desarrollo: En los estudios analizados se sugiere que la respuesta aguda de anticuerpos en pacientes con infección por SARS-CoV-2 es similar a la que se desarrolla en otras infecciones virales agudas. También se evidencia, que los primeros títulos de anticuerpos comienzan a ser detectados más de siete días después de iniciados los síntomas.

Conclusiones: Es necesario profundizar en el estudio de la cinética de la respuesta de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 en particular en aquellos enfermos asintomáticos o con infecciones subclínicas.

Palabras clave: SARS-CoV-2, COVID-19, anticuerpos.

ABSTRACT

Introduction: In December 2019, a new disease was identified in the city of Wuhan, Hubei, Province of China, the severe acute respiratory syndrome by coronavirus 2 (SARS-CoV-2), highly contagious, responsible for a high lethality and named disease for coronavirus 2019 (COVID-19). A pandemic was declared by the World Health Organization on March 11, 2020. It is of great interest to study the behavior of the antibody response against SARS-CoV-2, due to the importance of the presence or absence of protective immunity on the transmission and severity of the disease.

Objective: To describe the response of anti-SARS-CoV-2 antibodies in the course of COVID-19.

Methods: A review of the literature on COVID-19 and antibody response was performed. The articles were selected from a search on different high impact international websites such as Pubmed and Medline. A rigorous analysis and summary of the literature reviewed was made.

Development: In the analyzed studies, it is suggested that the acute antibody response in patients with SARS-CoV-2 infection is similar to that developed in other acute viral infections. It is also evident that the first antibody titers begin to be detected more than seven days after the symptoms have started.

Conclusions: It is necessary to deepen the study of the kinetics of the anti-SARS-CoV-2 antibody response, particularly in those patients who are asymptomatic or with subclinical infections.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, antibodies.

Recibido:04/07/2020

Aceptado: 29/07/2020

INTRODUCCIÓN

El síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 2 (SARS-CoV-2), nombrada enfermedad por coronavirus 2019 o COVID-19, por sus siglas en inglés, que está afectando a millones de personas en el mundo, se identificó por primera vez en la ciudad de Wuhan, Hubei, Provincia de China en diciembre de 2019. ^(1,2)

En las últimas dos décadas, los coronavirus han causado grandes epidemias: el síndrome respiratorio agudo severo (SARS) en China, en 2003; el síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS) en la península arábiga en 2012 y, en el presente, la COVID-19, declarada por la Organización Mundial de la Salud como una pandemia el 11 de marzo de 2020.

El nuevo virus SARS-CoV-2 pertenece al orden *Nidovirales*, familia *Coronaviridae*, subfamilia *Coronavirinae* (CoV), género *Betacoronavirus*. Los coronavirus son esféricos, con un tamaño aproximado entre 80 y 220 nm de diámetro, presentan una nucleocápsida helicoidal, donde está contenido el

material genético (genoma de ARN, de cadena única, lineal, de sentido positivo, de 27 a 32 kb, empaquetado gracias a la proteína N); una envoltura de bicapa lipídica donde están contenidas proteínas estructurales que le dan aspecto de corona solar, como la glicoproteína en espiga S que es la responsable de invadir y entrar en células humanas. Esta proteína tiene dos dominios S1 que es el dominio de unión al receptor (RBD), que interactúa con la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) en la superficie de la célula huésped humana, mecanismo de entrada similar al SARS-CoV y, el dominio S2, se fusiona a la membrana celular y la invade con mayor afinidad. ^(3,4)

La ruta principal de entrada y transmisión del virus es respiratoria y es altamente contagioso. La enfermedad se propaga fácilmente de persona a persona a través del contacto cercano o directo. Se plantea que los portadores asintomáticos pueden propagar el virus que tiene un tiempo de incubación de hasta 24 días. ^(5,6)

Los enfermos con la COVID-19 muestran manifestaciones clínicas que varían desde la infección asintomática, leve o moderada; a grave, con signos clínicos de neumonía grave, taquicardia, disnea extrema que requiere oxigenoterapia; hasta la enfermedad crítica con complicaciones como insuficiencia respiratoria grave que necesita ventilación mecánica, septicemia, choque séptico, tromboembolias y fallo múltiple de órganos, en particular lesiones renales y cardíacas agudas. La COVID-19 se puede asociar a manifestaciones gastrointestinales, también se han informado mialgias, erupciones cutáneas y afectación neurológica. ⁽⁷⁾

La comunidad científica evalúa los factores de riesgos que generan el fenotipo clínico que pone en peligro la vida del enfermo, de esta manera se ha demostrado que enfermos con la COVID-19 en la tercera edad o con morbilidades asociadas como hipertensión arterial, cardiopatías, diabetes mellitus u otras, han tenido una evolución más tórpida y avanzan hacia el fenotipo grave, crítico y hasta la muerte. ⁽⁸⁾

La situación actual no es un escenario deseado, el mundo se encuentra luchando contra una de las pandemias más graves a la que se ha enfrentado la humanidad, la rápida evolución de esta enfermedad exige un enfoque flexible para aprender y adquirir nuevos conocimientos.

Es de gran interés estudiar el comportamiento de la respuesta de anticuerpos frente al SARS-CoV-2, por la importancia que tiene la presencia o ausencia de inmunidad protectora sobre la transmisión y gravedad de la enfermedad. Además, porque en otras infecciones víricas respiratorias los anticuerpos neutralizantes son un elemento de control importante en el desarrollo de una vacuna preventiva.

Esta revisión tiene el objetivo de describir la respuesta de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 en el curso de la COVID-19.

MÉTODOS

Se realizó una revisión de la literatura científica sobre la COVID-19 y la respuesta de anticuerpos. Los artículos fueron seleccionados de una búsqueda en diferentes sitios web de alto impacto internacional como en Pubmed, y Medline, en idioma inglés y español, publicados desde 4 de marzo hasta el 17 de junio de 2020. Los términos de búsqueda incluyeron combinaciones de: COVID-19, SARS-CoV-2 e inmunidad, sistema inmune y respuesta inmune. Se descartaron los trabajos donde no se hacía referencia a los datos relacionados con el objetivo. Se hizo un riguroso análisis y resumen de la bibliografía revisada.

DESARROLLO

El conocimiento de la dinámica y la naturaleza de la respuesta inmunitaria en la infección por SARS-CoV-2 aún no se comprende totalmente. La base científica de la durabilidad de la inmunidad, de la que dependen estrategias clave de salud, no está bien desarrollada. La mayor información está basada en investigaciones sobre SARS-CoV y MERS-CoV.

En el breve tiempo de la presente pandemia, los estudios han demostrado que la respuesta inmune contra la infección por SARS-CoV-2 depende principalmente de la producción de IFN tipo 1 y su señalización posterior, que da como resultado el control de la replicación viral y la inducción de una adecuada respuesta inmune adaptativa.^(9,10) La inmunidad adaptativa también resulta importante en la eliminación viral. Las células T citotóxicas activadas destruyen células infectadas por el virus y las células B productoras de anticuerpos que se dirigen a antígenos específicos del virus en enfermos con la COVID-19.

En la respuesta de anticuerpos durante las infecciones virales se plantea que la inmunoglobulina M (IgM) proporciona la primera línea de defensa, antes de la generación de una respuesta de inmunoglobulina G (IgG) de alta afinidad que es importante a largo plazo en la inmunidad y memoria inmunológica.

Los anticuerpos son componentes muy importantes en la respuesta inmune contra los virus, su medición es relativamente sencilla; se cuenta con una enorme cantidad de pruebas para detectar su presencia y funcionalidad. Cuba cuenta con la infraestructura y el personal capacitado para desarrollar este tipo de pruebas. En el Centro de Inmunoensayo (CIE) se logró desarrollar un sistema de diagnóstico por un análisis de inmunoabsorción ligado a enzima (ELISA, del inglés enzyme-linked immuno sorbent assay) basado en la tecnología (SUMA, sistema ultramicroanalítico) que permite la detección de anticuerpos generados por el nuevo coronavirus en el cuerpo humano.

Las pruebas de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 se basan en la detección indirecta del virus en muestras de sangre, suero o plasma de los pacientes y sus contactos, a través de la medida de anticuerpos de isotipos IgG, IgM e IgA contra proteínas específicas como la glicoproteína en espiga S (S) y de la nucleocápsida(N).⁽¹¹⁾

La evaluación de anticuerpos en la COVID-19 proporciona un mayor conocimiento y comprensión de la dinámica de la respuesta inmunitaria ante la infección viral.

Aun cuando resulta importante tener en cuenta la posibilidad de reacciones cruzadas con otros coronavirus que estén circulando, su utilización durante el curso de la pandemia garantiza una serie de ventajas. Son de utilidad en el estudio de contagio en poblaciones de riesgo aumentado, ayuda a definir la tasa de transmisión local, a identificar portadores asintomáticos y a donantes humanos altamente reactivos para la preparación del suero convaleciente hiperinmune, que se está empleando actualmente como alternativa terapéutica.^(12,13) La combinación de la prueba de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real con transcriptasa inversa (RT-PCR) y la detección de anticuerpos específicos logra un aumento significativo en la sensibilidad para hacer un diagnóstico patogénico de la COVID-19.⁽¹⁴⁾

En las infecciones por SARS, se reporta que la IgM puede detectarse en la sangre del paciente entre los tres y los seis días y la IgG después de los ocho días de infección.⁽¹⁵⁾

Actualmente existen estudios donde se analiza la respuesta de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 en infecciones recientes. La mayoría de los autores informan una respuesta inmune caracterizada por un incremento en los títulos de anticuerpos específicos después de la segunda o tercera semana cuando comienzan a aparecer los síntomas.

En uno de los estudios realizados en China, a 173 pacientes, se determinaron los títulos de anticuerpos totales, de IgM e IgG contra el SARS-CoV-2 en plasma. Primero se detectaron títulos de anticuerpos totales con una tasa de seroconversión de 93.1% (161/173), seguido de IgM 82.7% (143/173) e IgG 64.7% (112/173). Los niveles de anticuerpos se comenzaron a detectar en los primeros siete días de la enfermedad y aumentaron rápidamente durante las dos primeras semanas. Se mostró que la seroconversión tuvo lugar en un tiempo promedio de 11 días para anticuerpos totales, 12 días para IgM y 14 días para IgG.⁽¹⁴⁾

En un estudio de cinética viral y respuesta de anticuerpos en enfermos con COVID-19 se observó que la IgM frente a la proteína N del SARS-CoV-2 se detectaba al séptimo día y el punto máximo se alcanzaba en el día 28 con una disminución a partir del día 42; mientras que la IgG se detectó al décimo día con un máximo al día 49 tras la aparición de los síntomas.⁽¹⁶⁾

En estos resultados se evidencia que la respuesta típica de anticuerpos a la infección viral aguda es ampliamente inducida en enfermos con COVID-19.

En la evaluación de un grupo de 34 pacientes hospitalizados con la enfermedad por un grupo de investigadores chinos, se realizaron determinaciones de anticuerpos IgM e IgG anti-SARS-CoV-2 en diferentes tiempos después del inicio de los síntomas. Se reportó que, en la semana tres, el 100% de los pacientes resultó positivo para IgM e IgG con altos niveles detectables. Ya en la séptima semana, al finalizar el estudio, se observó la disminución en los títulos de IgM, 33.3 % (dos pacientes) con resultados negativos para IgM y los niveles de IgG

permanecían positivos. ⁽¹⁷⁾Este estudio coincide con otros trabajos donde se describe un aumento robusto de títulos de anticuerpos para MERS-CoV, SARS-CoV y SARS-CoV-2 después de la segunda y tercera semana del comienzo de la enfermedad. ⁽¹⁸⁾

En la Escuela de Medicina en Mount Sinai (EUA), se realizó un estudio en el que se describieron ensayos serológicos para detectar seroconversión de SARS-CoV-2 en humanos. Durante la investigación se encontró que los anticuerpos de IgM, IgA e IgG₃, dirigidos contra la proteína S del virus, se detectaron tres días después de la aparición de los síntomas. ⁽¹⁹⁾ Resultados similares se reportaron en una revisión de pruebas serológicas para MERS-CoV y SARS-CoV. ⁽²⁰⁾ En este trabajo también se analizó la actividad de subclases de IgG y se detectó baja señal de reactividad para IgG_{1,2,4}; se sugiere que la respuesta IgG está dominada por la subclase IgG₃. ⁽¹⁹⁾

En la revista *The Lancet* se publicó un estudio donde se determinaron los niveles de anticuerpos IgG e IgM específicos contra la nucleoproteína interna (NP) y el RBD en la glicoproteína S del virus SARS-CoV-2. En la mayoría de los enfermos que participaron se presentaron anticuerpos medibles 10 días después del inicio de los síntomas. En el estudio se mostró que a los 14 días después de la aparición de los síntomas, el 94% de los enfermos contaban con anticuerpos de la clase IgG anti-NP y el 88%, con anticuerpos IgM anti-NP. Adicionalmente, el 100% de los enfermos eran portadores de anticuerpos IgG anti-RBD y el 94%, anticuerpos IgM anti-RBD. Se comparó el inicio de la seropositividad entre IgG e IgM en 23 enfermos y se observó una seroconversión anterior de IgG anti-NP 26% (6/23), IgM anti-NP 4% (1/23) y IgG anti-RBD 57% (13/23), IgM anti-RBD 4% (1/23). ⁽²¹⁾ Estos resultados pudieran deberse a una baja sensibilidad de la prueba de IgM en comparación con la de IgG, además del pequeño número de pacientes que se incluyeron en el estudio.

Resultados similares se observaron en el análisis realizado a 285 enfermos con la COVID-19, donde se detectó aumento en los títulos de anticuerpos IgM e IgG específicos del virus durante las tres primeras semanas después del inicio de los síntomas. La proporción de pacientes con IgG positiva específica del virus alcanzó el 100% aproximadamente a los 17-19 días después del inicio de los síntomas, mientras que la proporción de pacientes con IgM positiva específica del virus alcanzó un pico de 94.1% aproximadamente 20 a 22 días después del inicio de los síntomas. En el seguimiento serológico realizado a 26 enfermos todos lograron la seroconversión de IgM e IgG dentro de los 20 días posteriores al inicio de los síntomas. El día mediano de seroconversión tanto para IgG como para IgM fue 13 días. Se observaron tres tipos de seroconversión: sincrónica de IgM e IgG (nueve pacientes), de IgM anterior a la de IgG (siete pacientes) e IgG anterior a la de IgM (10 pacientes). ⁽²²⁾ Con estos hallazgos se demuestra la necesidad de continuar realizando investigaciones con mayor número de enfermos.

Aunque en los resultados de estos dos grupos de investigadores se muestra que más pacientes tuvieron seroconversión temprana de IgG que IgM y no coincide con lo que se reporta en el resto de los estudios revisados, si existe coincidencia en que los niveles de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 se detectan desde las primeras semanas de la enfermedad y se observa una respuesta típica de anticuerpos a la infección viral aguda en la COVID-19.

En los estudios revisados no se evaluó la vida media de los anticuerpos en la circulación, posiblemente por falta de muestras de enfermos en etapa convaleciente de la enfermedad.

Se debe señalar, que estas son solo algunas de las investigaciones iniciales sobre el tema.

En los estudios que se analizaron se sugiere que la respuesta aguda de anticuerpos en pacientes con infección por SARS-CoV-2 es similar a la que se desarrolla en otras infecciones virales agudas. También se evidencia, que los primeros títulos de anticuerpos comienzan a detectarse más de siete días después de iniciados los síntomas.

Es necesario profundizar en el estudio de la cinética de la respuesta de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 en particular en aquellos enfermos asintomáticos o con infecciones subclínicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wu F, Zhao S, Yu B. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nat.* 2020; 579:265-9.
2. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395(10223):497-506
3. Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B beta coronaviruses. *Nat Microbiol.* 2020; 5: 562-9. doi: <https://10.1038/s41564-020-0688-y>.
4. Oropeza S. Coronavirus. En: Llop A, Valdes-Dapena M, Zuazo J. *Microbiología y Parasitología Médicas*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2001. p. 321-5.
5. Mojica-Crespo R, Morales-Crespo MM. Pandemia COVID-19, la nueva emergencia sanitaria de preocupación internacional: una revisión. *Semergen.* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2020.05.010>
6. Ong SWX, Tan YK, Chia PY, Lee TH, Ng OT, Wong MSY. Air surface environmental, and personal protective equipment contamination by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) from asymptomatic patient. *JAMA.* 2020;323(16):1610-2. doi: <https://10.1001/jama.2020.3227>.

7. Organización Mundial de la Salud. Manejo clínico de la COVID-19: Orientaciones provisionales [Internet]. Ginebra: OMS; 2020 [citado 12 Jun 2020]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332638>.
8. Lai CC, Shih T, Ko P, Tang WC, Tang HJ, Hsueh PR. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Mar;55(3):105924. doi: <https://10.1016/j.ijantimicag.2020.105924>.
9. Infantino M, Damiani A, Gobbi FL, Grossi V, Lari B, Macchia D, et al. Serological Assays for SARS-CoV-2 Infectious Disease: Benefits, Limitations and Perspectives. *Isr Med Assoc J*. 2020; 22(4):203-10.
10. Wang D, Hu B, Hu C. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020; 323: 1061-9.
11. Ramirez TM, Herrera MM. Rol del laboratorio clínico ante la epidemia del COVID-19: revisión de los métodos diagnósticos disponibles y sus limitaciones. *RevMed Costa Rica*. 2020; 85(629):73-80.
12. Subbaraman N. Coronavirus tests: researchers chase new diagnostics to fight pandemic. *Nature*. 2020 Mar .doi: <https://10.1038/d41586-020-00827-6>.
13. Li Z, Yi Y, Luo X. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *J Med Virol*. 2020;10.1002/jmv.25727. doi: <https://10.1002/jmv.25727>.
14. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Med Rxiv preprint*. 2020 <https://doi.org/10.1101/2020.03.02.20030189>
15. Wan ZY, Zhang X, Yan XG. IFA in testing specific antibody of SARS coronavirus. *South China J Prev Med*. 2003;29(3):36-7.
16. Tan W, Lu Y, Zhang J, Wang J, Dan Y, Tan Z, et al. Viral Kinetics and Antibody Responses in Patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 28;ciaa344. doi: <https://10.1093/cid/ciaa344>.
17. Xiao T, Gao Ch, Zhang S. Profile of specific antibodies to SARS-CoV-2: the first report. *J Infect*. 2020 Jul; 81(1): 147-78. doi: <https://10.1016/j.jinf.2020.03.012>
18. Huang AT, Garcia-Carreras B, Hitchings MDT, Yang B, Katzelnick L. A systematic review of antibody mediated immunity to coronaviruses: antibody kinetics, correlates of protection, and association of antibody responses with severity of disease. *Med Rxiv[on line]*. 2020[citado 12 Jun 2020] <https://doi.org/10.1101/2020.04.14.20065771>.
19. Amanat F, Stadlbauer D, Strohmeier S, Nguyen THO, Chromikova V, McMahon M, et al. A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans. *Nat Med*. 2020 Jul;26(7):1033-6. doi: <https://10.1038/s41591-020-0913-5>.
20. Meyer B, Drosten C, Müller MA. Serological assays for emerging coronaviruses: challenges and pitfalls. *Virus Res*. 2014;194:175-83. doi: <https://10.1016/j.virusres.2014.03.018>.

21. To KK, Tsang OTY, Leung WS, Tam AR, Wu TC, Lung DC, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2020 May;20(5):565-74. doi: [https://10.1016/S1473-3099\(20\)30196-1](https://10.1016/S1473-3099(20)30196-1)
22. Long QX, Liu BZ, Deng HJ, Wu GC, Deng K. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *NatMed.* 2020 Jun;26(6):845-8. doi: <https://10.1038/s41591-020-0897-1>.

Conflicto de intereses

Los autores no declaran conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Yaxsunaris Pérez Fumero: Concepción del artículo, recopilación de la bibliografía, seleccionó los artículos relevantes., redacción y revisión del contenido científico, aprobación de la versión que va a publicarse.

Ada Amalia Arce Hernández: Participó en la búsqueda de bibliografía, en el análisis del contenido científico y aprobación de la versión final del artículo.

Consuelo Macías Abraham: Participó en el análisis y concepción del contenido científico, así como la aprobación final de la versión que va a publicarse.