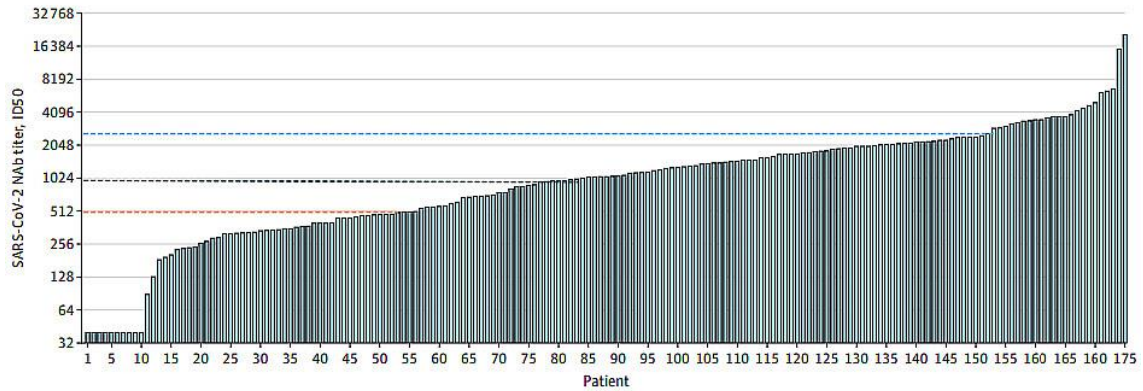


## Niveles de anticuerpos frente SARS-CoV-2 en COVID-19 leve

Figure 3. Variable Levels of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)-Specific Neutralizing Antibodies (NAbs) in Patients Who Recovered From Coronavirus Disease 2019



## Evaluating the Association of Clinical Characteristics With Neutralizing Antibody Levels in Patients Who Have Recovered From Mild COVID-19 in Shanghai, China

Fan Wu, Mei Liu, Aojie Wang, Lu Lu, Qimin Wang, Chenjian Gu, Jun Chen, Yang Wu, Shuai Xia, Yun Ling, Yuling Zhang, Jingna Xun, Rong Zhang, Youhua Xie, Shibo Jiang, Tongyu Zhu, Hongzhou Lu, Yumei Wen, Jinghe Huang.

**JAMA Intern Med.** doi: 10.1001/jamainternmed.2020.4616

**Antecedentes:** los anticuerpos neutralizantes (**NABs**) son pieza importante tanto en el aclaramiento plasmático del virus como en la recuperación y la protección frente a las enfermedades virales. Sus niveles indican la eficacia del tratamiento cuando se utilizan terapéuticamente mediante transferencia pasiva de los mismos a partir de donantes convalecientes o como medida para evaluar la eficacia de las vacunas.

**Objetivo:** examinar la asociación entre las características clínicas y los niveles de anticuerpos neutralizantes en pacientes recuperados de la COVID-19, específicamente de los que superaron la presentación leve de la misma.

- **Objetivo primario:** la cuantificación de los títulos de anticuerpos neutralizantes específicos frente al SARS-CoV-2.
- **Objetivo secundario:** incluía los niveles de anticuerpos de unión a la espícula, la reactividad cruzada frente al virus SARS-CoV pseudotipado, la dinámica del desarrollo de anticuerpos neutralizantes durante la duración de la enfermedad y las características clínicas de los pacientes en el momento del ingreso (edad, sexo, recuento de linfocitos, Proteína C reactiva, la duración de la enfermedad y la duración de la estancia hospitalaria).

**Material y método:** se incluyeron pacientes con síntomas leves de la COVID-19. Se consideró que los síntomas de la COVID-19 eran leves cuando la fiebre, los síntomas respiratorios y la evidencia radiológica de neumonía no se acompañaban de frecuencia respiratoria > 30/min, SatO<sub>2</sub> >93%, relación entre la presión parcial de oxígeno arterial y la fracción de oxígeno inspirado ≤ 300 mmHg o imágenes de lesiones pulmonares multilobulares o progresión de la lesión que supere el 50% en 48 horas. El plasma se colectaba en el momento del alta y los pacientes fueron seguidos durante 2 semanas tras el alta. Aquellos plasmas con altos títulos de anticuerpos neutralizantes fueron utilizados para medir la reacción cruzada frente al SARS-CoV. Para evaluar la dinámica del desarrollo de anticuerpos neutralizantes, se tomaron muestras seriadas desde el momento del ingreso hasta el alta a intervalos de 2 a 4 días. Se reclutaron voluntarios sanos como grupo control (al menos con 2 PCR negativas frente al SARS-CoV-2 y sin historia de exposición al mismo).

**Resultados:** se incluyeron 175 pacientes con síntomas leves dados de alta tras su ingreso hospitalario, sin que ninguno de ellos hubiera precisado ingreso en la UCI. La edad (mediana) era de 50 (IQR 37-63) años y el 53% eran mujeres. El tiempo que permanecieron ingresados (mediana) fue de 16 (IQR, 13- 21) días y la duración de la enfermedad (mediana) fue de 22 (IQR, 18-26) días. El 67% de estos pacientes (117) fueron los seguidos hasta el 16 de Marzo 2020.

El 94% (165/175) de los pacientes que se habían recuperado de la COVID-19 desarrollaron niveles más altos, aunque variables, de **NAbs** específicos (1076 [IQR, 448-2048]) frente al SARS-CoV-2, en comparación a los 13 sujetos control (no infectados).

- El 30% de los pacientes habían generado niveles bajos (< 500), el 17% desarrollaron títulos a niveles medio-bajos (500-999), el 39% medio-altos (1000-2500) y el 14% los desarrollaron a niveles altos (>2500).

- En 10 pacientes (jóvenes y en su mayoría mujeres) los niveles fueron inferiores al nivel detectable por el método empleado, y en dos pacientes los niveles detectados fueron muy altos (15 989 y 21 567).

- Los **NAbs** se detectaron desde los días 4 a 6, alcanzando su pico a los 10-15 días tras la aparición de la enfermedad.

- Los niveles de **NAbs** estaban correlacionados con los anticuerpos de unión a la espícula dirigidos al segmento S1 ( $r=0,45$ ; IC 95% 0,320-0,564;  $P < 0.001$ ), al dominio de unión al receptor ( $r = 0.484$ ; 95% CI, 0.358-0.592;  $P < .001$ ) y la región S2 ( $r = 0.346$ ; 95% CI, 0.204-0.473;  $P < .001$ )., sin que presentaran una reacción cruzada con otros virus asociados al SARS-CoV.

- Los niveles de **NAbs** en el momento del alta eran más elevados en los hombres (1417 [IQR, 541-2253]) que en las mujeres (905 [IQR, 371-1687]) y en el momento final del seguimiento (2 semanas tras el alta) (1049 [IQR, 552-2454]) en hombres vs (751 [IQR, 216-1301]) en mujeres.

- De los 117 pacientes que se pudieron evaluar a las 2 semanas tras el alta, los títulos (mediana) de **NAbs** en plasma fueron 886 (IQR, 378-1658), significativamente menores a los presentados en el momento del alta (1110 [IQR, 447-2042], con un 30% de los pacientes con niveles bajos (<500) de los mismos.

- Aquellos pacientes en los que no se habían detectado **NAbs** en el momento del alta tampoco los desarrollaron durante el periodo de seguimiento de 2 semanas.

- los **NAbs** también se mostraron más elevados en los pacientes de mayor edad (60-85 años) (1537 [IQR, 877-2427] y en los de mediana edad (40-59 años) (1291 [IQR, 504-2126]) que en los más jóvenes (15-39 años) (459 [IQR, 225-998]).

- Los títulos de anticuerpos neutralizantes se correlacionaban positivamente con los niveles de PCR ( $r = 0.508$ ; 95% CI, 0.386-0.614;  $P < .001$ ), mientras que presentaba una correlación negativa con el recuento de linfocitos ( $r = -0.427$ ; 95% CI,  $-0.544$  to  $-0.293$ ;  $P < .001$ ) en el momento del ingreso.

#### **A destacar:**

- los niveles de **NAbs** en pacientes con COVID-19 leve presentan gran variabilidad, siendo indetectables en algunos de ellos.

- la detección de los **NAbs** ocurre en los días 4 a 6, alcanzando su pico a los 10-15 días tras la aparición de la enfermedad, descendiendo rápidamente sus niveles tras el alta.

- los niveles de **NAbs** en el momento del alta estaban más elevados en los hombres (respecto a las mujeres) y en los de mayor edad (respecto a los más jóvenes).

- los títulos de anticuerpos neutralizantes se correlacionaban positivamente con los niveles de PCR al ingreso y negativamente con el recuento de linfocitos.

- por otro lado, estudios pendientes de revisión indican que los pacientes con mayor gravedad son los que desarrollaron una mayor respuesta de anticuerpos específicos frente al **RBD** de la espícula del SARS-CoV-2 (anticuerpos bloqueadores de la interacción **RBD-ACE2** con mayor frecuencia en los pacientes ingresados en comparación con los no ingresados) y que el desarrollo de anticuerpos plasmáticos se correlacionan con la disminución de los niveles plasmáticos del RNA viral [Röltgen K, et al. **SARS-CoV-2 Antibody Responses Correlate with Resolution of RNAemia But Are Short-Lived in Patients with Mild Illness.** medRxiv 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.08.15.20175794>].