

## **ANTICUERPOS ANTI-SARS-CoV-2 ACTUALIZACIÓN SEI**

**Versión 03/ 4 mayo 2020**

**La Sociedad Española de Inmunología quiere actualizar la información respecto a los anticuerpos en COVID-19:**

Usando diversos métodos, la sensibilidad y especificidad en la detección de anticuerpos (Ac) es alta y un resultado positivo indica contacto con el virus. Ya comienzan a aparecer estudios analizando la cinética de aparición de Ac anti-SARS-CoV-2, aunque no en todos ellos se analizan los mismos Ac o tipo de pacientes.

No obstante, la mayoría de los trabajos apuntan a que las IgM podrían detectarse a partir del día 7 tras aparición de síntomas y los Ac IgG, empezaría a ser detectables a partir del día 14-15, aunque algunos autores apuntan a que IgG podría incluso detectarse antes. En este sentido los IgA al producirse en mucosas parecen que pueden detectarse poco después de las IgM e incluso simultáneamente (1)

Los niveles Ac neutralizantes en pacientes hospitalizados y recuperados parecen ser similares en hombres y mujeres, aunque mas altos en personas de avanzada edad. Los pacientes graves presentan títulos de Ac neutralizantes mas altos que los pacientes hospitalizados o recuperados y los niveles de Ac neutralizantes aumentan con el curso de la enfermedad (2).

Los Ac que se unen al virus parece que se generan con títulos mas altos que los neutralizantes (3). Por otro lado, se han detectado niveles de IgA en las mucosas en algunos pacientes, pero a nivel sérico parece que pueden ser definidos también de manera clara como indicador de inmunización.

En línea con estos resultados, otros estudios han asociado títulos altos de IgM e IgG anti-Nucleocápside (N) con un curso grave de la enfermedad (4). Además, haciendo estudios de proteómicos, se ha visto una correlación entre niveles más altos de IgM e IgG anti-*Spike* (S) y anti-N de los pacientes con la edad y una progresión grave de la enfermedad (5). Estos datos sugerirían un potencial efecto negativo de los títulos altos en algunos pacientes. Sin embargo, el 70% de los pacientes que se recuperan de COVID-19 con un curso leve de la enfermedad presentan Ac neutralizantes que permanecen al menos durante 50 días (2). También hay pacientes que, aunque recuperados de la enfermedad, no presentan Ac neutralizantes medibles por encima del ruido de fondo (6) lo que indica una gran variabilidad en la producción y el tipo de Ac generados por la infección por SARS-Cov-2.

***Hay una gran variabilidad en el tipo y cinética de los anticuerpos generados por la infección por SARS-Cov-2***

Varios ensayos clínicos están aprobados y en marcha utilizando Ac o plasma hiper-inmune obtenidos de pacientes recuperados de la infección. Estos ensayos van dirigidos a pacientes graves con neumonía.

La cantidad y especificidad de los Ac generados determinan, en muchos casos, el resultado de una infección viral. Sin embargo, en ocasiones, pueden aparecer algunos Ac frente al patógeno en cuestión que no sólo no lo neutralizan, sino que provocan una patología que se denomina patología dependiente de Ac o ADE (por sus siglas en inglés – *Antibody Dependent Enhancement*-). En estos casos, los Ac que se unen al patógeno no lo neutralizan, pero activan diversas células del sistema inmune a través sus fragmentos Fc. La transferencia de suero puede generar varios efectos no deseados (ver documento SEI de transferencia de plasma).

Hasta el momento, no sabemos los niveles y tipo de Ac que correlacionan con protección frente a la infección por SARS-Cov-2. Además, es muy importante conocer las características de los Ac generados para poder determinar los Ac en los estudios de vacunación o para evitar posibles efectos no deseados en terapias basadas en Ac o sueros hiper-inmunes.

**La detección de Ac anti-SARS-Cov-2** puede ser muy útil en el estudio de la infección por este virus. Ya se comentaron diversos métodos de detección en informes precedentes.

Se actualiza la información con un estudio reciente en el que se compara la detección de Ac mediante diez ensayos o test rápidos de inmunocromatografía lateral y dos ELISAS (7). Analizaron 130 muestras de suero o plasma incluyendo las de 80 individuos con curso clínico y PCR positiva frente SARS-COV-2, 108 muestras controles de antes de la pandemia y 52 muestras recientes de pacientes con diagnóstico negativo. Entre las muestras de individuos PCR positivos, los niveles mas altos de Ac se observaron a partir de los 20 días después de la aparición de los síntomas. La especificidad aumentó cuando se consideraron negativas las bandas débiles de IgM, pero se disminuía la sensibilidad. La detección de IgM resultó ser más variable que la detección de IgG. Cuando ambas detecciones se combinaban, mejoraba el resultado. La concordancia entre los ELISAs y los ensayos rápidos fue de una 75.8-94.9%, lo que claramente demuestra una alta variabilidad entre los ensayos rápidos.

Una buena herramienta para ver la sensibilidad y especificidad de ensayos de diagnóstico se puede encontrar en la página web FIND: <https://finddx.shinyapps.io/COVID19DxData/>

***Hay una gran variabilidad en los resultados de los tests rápidos***

Referencias:

- (1) Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang, Yang F, Dela Cruz CS, Wang Y, Wu C, Xiao Y, Zhang L, Han L, Dang S, Xu Y, Yang Q, Xu S, Zhu H, Xu Y, Jin Q, Sharma L, Wang L, Wang J. Clin Infect Dis. 2020 Mar 21. pii: ciaa310. doi: 10.1093/cid/ciaa31
- (2) Neutralizing Antibodies Responses to SARS-CoV-2 in COVID-19 Inpatients and Convalescent Patients. Wang et al. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.15.20065623> (2020)
- (3) Antibodies to Coronaviruses Are Higher in Older Compared with Younger Adults and Binding Antibodies Are More Sensitive than Neutralizing Antibodies in Identifying Coronavirus-Associated Illnesses. Gorse et al. *J Med Virol*. 2020 May;92(5):512-517. doi: 10.1002/jmv.25715 (2020)
- (4) Viral kinetics and antibody responses in patients with COVID-19. Tan, W. et al. Preprint at medRxiv <https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042382> (2020).
- (5) Global profiling of SARS- CoV-2 specific IgG/IgM responses of convalescents using a proteome microarray. Jiang, H.-w. et al. Preprint at medRxiv <https://doi.org/10.1101/2020.03.20.20039495> (2020).
- (6) Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications. Wu at al, medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.30>.
- (7) Test performance evaluation of SARS-CoV-2 serological assays. Whitman et al. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.25.200748>

**Con la colaboración de:**

*María Montoya González*  
*Eva Martínez Cáceres*  
*Manel Juan Otero*

