

RESPUESTA INMUNE CONTRA SARS-CoV-2 (COVID-19) Y UTILIDAD DE LAS PRUEBAS SEROLÓGICAS

En diciembre de 2019 emerge en la ciudad china de Wuhan un grupo de pacientes que presentan síntomas respiratorios de variada intensidad. Semanas más tarde la ciencia logra asociar estos cuadros con la aparición de un nuevo virus denominado SARS-CoV-2, causante de la enfermedad y de la pandemia que hoy conocemos como COVID-19. Desde ese momento a la fecha ha surgido innumerable información científica al respecto, sin embargo, dado el poco tiempo de evolución de la enfermedad existen todavía muchas interrogantes que son materia de estudio, siendo una de éstas la respuesta inmune antiviral y su capacidad de generar memoria a largo plazo.

Respuesta inmune innata y adaptativa contra SARS-CoV-2

La variedad de manifestaciones y severidad de COVID-19 permiten entender, de forma clínica, que la respuesta inmune a este virus tiene distintos grados de magnitud, desde una respuesta inflamatoria leve hasta una respuesta severa con tormenta de citoquinas que puede ser muy difícil de manejar.

En base al conocimiento previo respecto a SARS-CoV y los estudios actuales realizados en SARS-CoV-2, se sabe que en la respuesta inmune intervienen la inmunidad innata, a través de las células dendríticas y macrófagos que activan a linfocitos T (LT) e inducen la secreción de citoquinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, INF- γ , TNF- α , entre otras), y la inmunidad adaptativa, mediada principalmente por LT citotóxicos (CD8+), LT *helper* (CD4+) y linfocitos B productores de anticuerpos tipo IgG con actividad neutralizante sobre el virus. Sin embargo, dado el poco tiempo de circulación que tiene este virus SARS-CoV-2, aun existen diversas interrogantes:

1. Capacidad real de neutralización de los anticuerpos IgG, lo que tiene directa implicancia en la potencia y capacidad de control de la infección. A este respecto existen estudios con pequeño número de personas que muestran que la producción de anticuerpos comienza aproximadamente al 6º a 7º día de iniciados los síntomas, ocurriendo un *peak* de producción entre el día 10 al 14, lo cual se condice con la disminución progresiva de la carga viral. Este hallazgo indirecto podría indicar la capacidad neutralizante de los anticuerpos debido al bloqueo de la entrada del virus a la célula huésped y por tanto disminución de la replicación viral. Por otro lado, otros estudios pequeños han demostrado *in vitro* la unión de anticuerpos IgG a la proteína S del virus, la cual se une al receptor ECA2 de la célula huésped, lo que es un hallazgo directo de la capacidad de neutralización y por tanto del bloqueo de



entrada del virus a la célula huésped. Si bien estos hallazgos permiten suponer una adecuada respuesta inmune humoral al virus, no permiten predecir o indicar que el paciente recuperado clínicamente será 100% inmune en forma posterior, esto debido en parte a los mecanismos de evasión que tiene el virus.

2. Por otra parte, existen algunos estudios, también con un número pequeño de pacientes, que evidencian que la seroconversión (producción de anticuerpos IgM e IgG) no ocurriría en todos los pacientes de igual manera. Es así como un reporte analizó la respuesta de anticuerpos de 175 pacientes con enfermedad leve, encontrando que un 30% presentaba niveles bajos de anticuerpos y de éstos hasta el 6% no tenía títulos detectables a las 2 semanas del cese de los síntomas. Esta información se debe analizar con precaución, ya que es sabido que posterior a cualquier infección existe un proceso de homeostasis inmunológica en donde los mediadores disminuyen, pero que frente a una re-exposición al patógeno habrá igualmente una respuesta inmune mediada principalmente por linfocitos de memoria.
3. Hasta el momento no existen estudios que evalúen memoria inmunológica antiviral específica para SARS-CoV-2 a largo plazo. En base a la experiencia y conocimiento de otras infecciones virales, la presencia de anticuerpos neutralizantes puede disminuir en el tiempo, y es por esto que en muchas ocasiones la población se ve enfrentada en forma cíclica nuevamente a las mismas infecciones virales. Además, en estudios previos de SARS-CoV, se ha mostrado que los anticuerpos protectores disminuyen en el corto plazo. En este sentido será interesante analizar cómo se comporta la población ya contagiada frente a una nueva re-exposición viral, respuesta que aún no tenemos dado el poco tiempo de evolución de la pandemia.

Utilidad de las pruebas serológicas en la evaluación de seroconversión

En este acápite sólo nos referiremos a las pruebas de laboratorio que miden anticuerpos séricos contra SARS-CoV-2, debido a que ya existe suficiente sustento científico para considerar a la RT-PCR en muestra de vía respiratoria como el mejor método diagnóstico de infección aguda.

Hasta la fecha se han desarrollado distintas pruebas de laboratorio en diversos lugares del mundo para medir anticuerpos específicos contra SARS-CoV-2. Las principales técnicas utilizadas son la inmunocromatografía, que da sustento a las pruebas visuales de detección rápida (conocidos como *tests* rápidos) y las técnicas de ELISA (ensayos inmunoenzimáticos), que dan sustento a técnicas que requieren de instrumentos de laboratorio para analizar la muestra. Una de las principales diferencias entre ambos tipos de técnicas es la capacidad de cuantificar los niveles de anticuerpos, ya que las pruebas rápidas son pruebas cualitativas (positivo o negativo) y no permiten cuantificarlos. Además, las pruebas rápidas disponibles en la actualidad en el mercado reportan bajos niveles de



sensibilidad, los que bordean el 50%. Dada la curva de producción de anticuerpos, esta sensibilidad puede aumentar si la prueba se aplica desde el 6º a 7º día en adelante.

En relación a las pruebas de ELISA, las existentes al día de hoy aún no están disponibles en el país, aunque se espera que lleguen pronto. Estas pruebas son cuantitativas o semicuantitativas y permiten medir niveles de anticuerpos. Hay disponibles para medir IgM, IgA e IgG, y la sensibilidad reportada por diversos fabricantes es de alrededor de un 60-70%, también considerando la toma de muestra después del 6º a 7º día de síntomas. Desde el punto de vista técnico, el medir niveles de anticuerpos permitiría una mejor aproximación para definir si los pacientes tienen títulos que pudieran ser protectores. Sin embargo, para esto faltan estudios que nos indiquen qué niveles de anticuerpos se correlacionarán con la protección inmunológica del paciente.

Un punto importante es que ninguna de estas pruebas permite predecir que los niveles de anticuerpos presentes en los individuos se mantendrán a largo plazo, ya que ésta es información aún en estudio.

En el escenario actual y considerando que toda la información que poseemos es dinámica y en constante cambio, ninguna de las pruebas serológicas disponibles en la actualidad permite realizar diagnóstico precoz (antes del 6º a 7º día de iniciados los síntomas) ni definir verdadera protección. Sin embargo, sí permiten una evaluación en sujetos sin síntomas o con muy pocos síntomas que pudieran estar asociados a COVID-19, así como en contactos de personas COVID-19 que no han desarrollado síntomas, sobre todo si son utilizadas en forma repetida y sistemática. También podría resultar una herramienta útil en pacientes con RT-PCR negativa con alta sospecha clínica. Además, desde el punto de vista sanitario permiten evaluar la seroconversión en sujetos infectados, teniendo siempre en cuenta que lo más importante para definir el alta es en relación a la severidad de la infección y tiempo transcurrido después del cese de síntomas.

Directorio de la Sociedad Chilena de Alergia e Inmunología

Referencias:

- Rokni M, Et al. Immune responses and pathogenesis of SARS-CoV-2 during an outbreak in Iran: Comparison with SARS and MERS. *Rev Med Virol.* 2020;1–6.
- Zhao J, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019.
- Guangyu Zhou, Qi Zhao. Review Perspectives on therapeutic neutralizing antibodies against the Novel Coronavirus SARS-CoV-2. *International Journal of Biological Sciences.*2020; 16(10): 1718-1723.
- Li H, et al. Updated approaches against SARS-CoV-2. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020 Mar 23. pii: AAC.00483-20. doi: 10.1128/AAC.00483-20. [Epub ahead of print]
- Vircell, S.L. www.vircell.com. COVID-19 ELISA IgG .Producto para diagnóstico in vitro G1032: Prueba inmunoenzimática indirecta para determinar anticuerpos IgG frente a SARS-CoV-2 en suero/plasma humano.
- Wölfel, R. et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x> (2020).
- GUÍA PARA LA UTILIZACIÓN DE TESTS RÁPIDOS DE ANTICUERPOS PARA COVID-19. Actualizado a 7 de abril de 2020. Ministerio sanidad España.
- Technical report. Guidance for discharge and ending isolation in the context of widespread community transmission of COVID-19 – first update. 8 April 2020. ECDC.
- EUROINMUN Anti-SARS-CoV-2 ELISA.
- MEDICAL NEWS. PHYSICIAN'S FIRST WATCH. April 13, 2020. SARS-CoV-2 Antibodies Undetectable in Some Recovered Patients. By Amy Orciari Herman, Edited by David G. Fairchild, MD, MPH, and Jaye Elizabeth Hefner, MD