



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

EBioMedicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ebiom

Commentary

Immunological response after mild COVID-19: How long will it last?

Adriana Balduzzi*



RESPUESTA INMUNOLOGICA HUMORAL POST COVID 19

DOI del artículo original: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103519>.

* Autor para correspondencia.

Dirección de correo electrónico: abalduzzi@fondazionembbm.it <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103597>

En este número de E Bio Medicine, Alexander Wunder Wood y sus colegas, informaron títulos de neutralización, niveles de IgG e IgA, al inicio y 6 meses después de COVID-19 en una cohorte de 48 individuos. Los participantes tenían 18 años o más, diagnosticados entre marzo y julio de 2020 con COVID-19 leve, confirmado mediante evaluación PCR en todos los casos excepto 3, que fueron evaluados por serología. Los hallazgos se compararon con 41 controles sanos [1].

Este manuscrito contribuye a añadir un azulejo faltante al mosaico. El primer mensaje clave del manuscrito es que todos los sujetos demostraron actividad neutralizante al inicio del estudio, así como 6 meses después del inicio de los síntomas [1].

El segundo mensaje clave es que los títulos neutralizantes fueron persistentes pero considerablemente más bajos a los 6 meses, con tal tendencia principalmente debido a la mayor diferencia en los títulos detectados en los pacientes examinados al mes siguiente del inicio de los síntomas. Hubo una ausencia de diferencias significativas entre las muestras basales extraídas en el segundo o tercer mes y la prueba correspondiente de 6 meses. Los títulos de neutralización más bajos en muestras recogidas entre 2 y 3 meses después del inicio de los síntomas sugieren que el pico ocurre al mes [1].

La cinética entre el valor basal y los puntos de tiempo de seis meses mostró un patrón decreciente (44% de los pacientes), sin cambios (50%) o creciente (6%) de los anticuerpos neutralizantes. El momento del muestreo al inicio del estudio, en términos de tiempo transcurrido después del inicio de los síntomas, podría explicar al menos parcialmente las diferentes cinéticas entre la disminución y el patrón estable, con muestreo basal posterior que ha pasado por alto el pico más alto que ocurre aproximadamente a 1 mes después de la infección. Los análisis de sangre basales no se realizaron de manera homogénea, sino con un rango relativamente amplio después del inicio de los síntomas (mediana de 49 días, rango 2986), mientras que las pruebas de 6 meses se dibujaron consistentemente a una mediana de 186 días (rango 182192). El patrón creciente de anticuerpos neutralizantes en 3 pacientes probablemente se debió a una reexposición [1].

Un tercer mensaje proviene de la tendencia observada entre los títulos de neutralización a los 6 meses y el número de síntomas reportados, pero no la duración de los síntomas. Los pacientes en estas cohortes informaron una mediana de 5 síntomas (rango intercuartílico -IQR:48), siendo los más comunes fatiga (73%), fiebre (71%) y dolor de cabeza (67%), transcurriendo una mediana de 14 días (IQR:816) [1].

Aquí se ha descrito una cohorte de COVID-19 leve. A los efectos de este estudio, controlado y sus coautores definieron a "leves" como aquellos casos de COVID-19 que se recuperaron sin necesidad de hospitalización o intervención terapéutica " [1]. El alcance de la intervención no se detalla, pero, los casos que requieren una prescripción de medicamentos no esteroideos antiinflamatorios podrían haber sido excluidos.

No se determinó la cinética de persistencia viral dentro de estos 48 pacientes. La positividad del ARN en los hisopos nasales-ríngeos del paciente podría haber persistido o no. Uno esperaría que aquellos que tenían una positividad persistente de ARN en sus mucosas pudieran haber mantenido la respuesta inmunológica durante más tiempo.

Cuando los anticuerpos de spike específico se midieron mediante ensayos de inmunoabsorción ligados a enzimas (ELISA), el 88% de los pacientes tenían niveles detectables de IgG al inicio y el 79% a los 6 meses, mientras que el 83% tenía niveles detectable IgA al inicio y 75% a los 6 meses. Las diferencias entre cada línea de base y los pares de muestras de 6 meses se detectaron solo para las cantidades de IgA, con, nuevamente, la mayor disminución ocurrió en pacientes con la línea de base más temprana mediciones, capaces de detectar el spike. La disminución longitudinal de IgA se asoció con el cambio de los títulos neutralizantes. De hecho, se espera que las IgA disminuyan después de que se detenga el desprendimiento viral (por vías respiratorias, hisopado negativo) [1,2].

La detección de anticuerpos neutralizantes IgG per se a los 6 meses es algo esperado, al menos en pacientes con respuesta sostenida al inicio, ya que la vida media de anticuerpos es de aproximadamente 6 meses [24]. Lo que es de suma importancia será detectar su persistencia, más allá de los 6 meses [3,4]. Además, el título mínimo de protección contra el SARS-CoV-2 aún no se ha determinado, como en otras infecciones virales [26]. ¿Los pacientes con niveles más bajos de anticuerpos tienen necesariamente un mayor riesgo de reinfección? [7] ¿La respuesta inmunológica se comportará de manera similar después de la exposición a variantes posteriores? [8] ¿O algunas variantes más agresivas provocarán una respuesta más fuerte, independientemente del patrón clínico? ¿Esperamos que la inmunidad adquirida disminuya con el tiempo y después de cuánto tiempo? ¿O durará hasta una enésima mutación que conducirá a una variante resistente? Además, abordar estos problemas en individuos vacunados será de suma importancia, ya que el estado de salud general de la humanidad podría depender de la persistencia de los títulos neutralizantes después de la campaña de vacunación en curso [910]

.Esperemos que no tome mucho tiempo antes de que aprendamos más sobre la eficacia de la vacuna a largo plazo. Tal conocimiento podría aumentar la capacidad de proporcionar vacunas en todo el planeta. Como la inclusión de los países de bajos ingresos dentro del programa de inmunización es crucial.

Colaboradores

El comentario fue escrito únicamente por AB.

Agradecimientos

Estoy en deuda con Sergio Malandrin, colega y amigo de la Unidad de Virología del Laboratorio de Diagnóstico de la ASST Monza, Hospital SanGerardo de Monza, por sus consejos, discusión fructífera y colaboración continua, tanto en nuestras actividades diarias dentro de la Unidad de Trasplante de Células Madre Hematopoyéticas de la Clínica Pediátrica de la Università di Milano Bicocca, como así como en la gestión de la pandemia de COVID-19.

Referencias

- [1] Los títulos de neutralización contra el SARS-CoV-2 se mantienen 6 meses después del inicio de los síntomas en individuos con COVID-19 leve. *E bio Medicina* 2021;71:103519. doi: [10.1016/j.ebiom.2021.103519](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103519).
- [2] Edridge AWD, Kaczorowska J, Hoste ACR, Bakker M, Klein M, Loens K, Jebbink MF, Matser A, Kinsella CM, Rueda P, Ieven M, Goossens H, Prins M, Sastre P, Deijs M, van der Hoek L. La inmunidad protectora del coronavirus estacional es de corta duración. *Nat Med* 2020 Nov;26(11):1691–3 Epub 2020 Sep 14. PMID: 32929268. doi: [10.1038/s41591-020-1083-1](https://doi.org/10.1038/s41591-020-1083-1).
- [3] Peghin M, De Martino M, Fabris M, Palese A, Visintini E, Graziano E, Gerussi V, Bontempo G, D'Aurizio F, Biasotto A, Sartor A, Pipan C, Marzinotto S, Curcio F, Bouza E, Isola M, Tascini C. La caída de la respuesta de anticuerpos al SARS-CoV-2: un estudio longitudinal de pacientes asintomáticos a críticos hasta 10 meses después de la recuperación. *J Clin Microbiol* 2021 Ago;11 JCM0113821 Epub antes de imprimir. PMID: 34379530. doi: [10.1128/JCM.01138-21](https://doi.org/10.1128/JCM.01138-21).
- [4] Lagunas-Rangel FA, Chávez-Valencia V. ¿Qué sabemos sobre las respuestas de anticuerpos al SARS-CoV-2? *Inmunobiología* 2021 Mar;226(2):152054 Epub 2021 Ene 23. PMID: 33524881; PMCID: PMC7826124. doi: [10.1016/j.imbio.2021.152054](https://doi.org/10.1016/j.imbio.2021.152054).
- [5] Premkumar L, Segovia-Chumbez B, Jádí R, Martínez DR, Raut R, Markmann A, et al. El dominio de unión al receptor de la proteína espiga viral es un objetivo inmunodominante y altamente específico de anticuerpos en pacientes con SARS-CoV-2. *Sci Immunol* 2020;5(48).
- [6] Post N, Eddy D, Huntley C, van Schalkwyk MCI, Shrotri M, Leeman D, Rigby S, Williams SV, Birmingham WH, Kellam P, Maher J, Shields AM, Amirthalingam G, Peacock SJ, Ismail SA. Respuesta de anticuerpos a la infección por SARS-CoV-2 en humanos: una revisión sistemática. *PLoS One* 2020;15(12):e0244126 Dic 31. PMID: 33382764; PMCID: PMC7775097. doi: [10.1371/journal.pone.0244126](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244126).
- [7] Hansen CB, Jarlhelt I, Perez-Alos L, Hummelshøj Landsy L, Loftager M, Rosbjerg A, Helgstrand C, Bjelke JR, Egebjerg T, Jardine JG, Sværke Jørgensen C, Iversen K, Bayarri-Olmos R, Garred P, Skjoedt MO. Las respuestas de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 están correlacionadas con la gravedad de la enfermedad en individuos convalecientes de COVID-19. *J Immunol* 2021;206(1):109–17 ene 11. doi: [10.1093/jimmunol/2000898](https://doi.org/10.1093/jimmunol/2000898). Epub 2020 Noviembre 18. PMID: 33208457.
- [8] Planas D, Veyer D, Baidaliuk A, Staropoli I, Guivel-Benhassine F, Rajah MM, Planchais C, Porrot F, Robillard N, Puech J, Prot M, Gallais F, Gantner P, Velay A, Le Guen J, Kassis-Chikhani N, Edriss D, Belec L, Seve A, Courtellemont L, Per e H, Hoc-queloux L, Fafi-Kremer S, Prazuck T, Mouquet H, Bruel T, Simon-Loriere E, Rey FA, Schwartz O. Sensibilidad reducida de la variación Delta del SARS-CoV-2 a la neutralización de anticuerpos. *Nature* 2021 Ago;596(7871):276–80 Epub 2021 Jul 8. PMID: 34237773. doi: [10.1038/s41586-021-03777-9](https://doi.org/10.1038/s41586-021-03777-9).
- [9] Widge AT, Rouphael NG, Jackson LA, Anderson EJ, Roberts PC, Makhene M, Chappell JD, Denison MR, Stevens LJ, Pruijssers AJ, McDermott AB, Flach B, Lin BC, Doria-Rose NA, O'Dell S, Schmidt SD, Neuzil KM, Bennett H, Leav B, Makowski M, Albert J, Cross K, Edara VV, Floyd K, Suthar MS, Buchanan W, Luke CJ, Ledgerwood JE, Mascola JR, Graham BS, Beigel JH; grupo de estudio mRNA-1273. Durabilidad de las respuestas después de la vacunación contra el SARS-CoV-2 mRNA-1273. *N Engl J Med* 2021;384(1):80–2 ene 7 Epub 2020 dic 3. PMID: 33270381; PMCID: PMC7727324. doi: [10.1056/NEJMc2032195](https://doi.org/10.1056/NEJMc2032195).
- [10] Ella R, Vadrevu KM, Jogdand H, Prasad S, Reddy S, Sarangi V, Ganneru B, Sapkal G, Yadav P, Abraham P, Panda S, Gupta N, Reddy P, Verma S, Kumar Rai S, Singh C, Redkar SV, Gillurkar CS, Kushwaha JS, Mohapatra S, Rao V, Guleria R, Ella K, Bhargava B. Seguridad e inmunogenicidad de una vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2, BBV152: un ensayo doble ciego, aleatorizado, de fase 1. *Lancet Infect Dis* 2021 Mayo;21(5):637–46 Epub 2021 21 de enero. Fe de erratas en: *Lancet Infect Dis*. 2021 Abr;21(4):e81. PMID: 33485468; PMCID: PMC7825810. doi: [10.1016/S1473-3099\(20\)30942-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30942-7).