

# Infecciones por coronavirus e inmunidad humoral

Debido a la importancia que sobre la transmisión y gravedad de la **enfermedad por SARS-CoV-2** tiene la presencia o ausencia de inmunidad protectora, los autores, que pertenecen a las Universidades de Florida, California, Pittsburgh y Cambridge y a la *Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health*, llevan a cabo una revisión sistemática y un meta-análisis de la literatura científica hasta el 20 de marzo, respecto de la inmunidad humoral a los coronavirus, que incluye al SARS-CoV-1, SARS-CoV-2, MERS-CoV y a los coronavirus endémicos humanos (HCoVs), HCoV-229E, HCoV-HKU1, HCoV-OC43 y HCoV-NL63. Los resultados de la misma aparecen en una [publicación preprint](#) y no revisada por pares.

Tras revisar 1281 *abstracts*, identificaron en 322 manuscritos cinco áreas de interés: a) cinética de anticuerpos post padecimiento, b) correlatos de protección, c) inmunopatogénesis, d) diversidad antigénica y reactividad cruzada, y e) seroprevalencia poblacional.

En relación a la cinética de anticuerpos tras las infecciones por coronavirus la mayoría de los artículos revisados coinciden en que aparecen a partir de la segunda o tercera semana tras el comienzo de la sintomatología. Concretamente, en los casos sintomáticos de SARS-CoV-2, la IgM se detecta a partir del 7-12 día con pico en el día 28, la IgG hacia el 10-14 día con pico en el 49 y a los 11 días se detectan los anticuerpos neutralizantes. Todos los pacientes, independientemente de la gravedad clínica, desarrollan cantidades detectables de anticuerpos aunque los títulos de los neutralizantes podrían ser superiores en las infecciones más graves. En general y para los coronavirus de los que se tiene experiencia los anticuerpos permanecen detectables alrededor de un año desde el inicio de síntomas aunque algunos

autores han encontrado una duración de hasta tres años.

Para conocer los títulos de anticuerpos que se correlacionan con la protección clínica hace falta disponer de la caracterización de las respuestas inmunes previas a la exposición conocida al patógeno. Este dato solo se conoce para los HCoV y quizás la protección que confieren podría estar en función del volumen del inóculo experimental al que fueron sometidos los voluntarios. Para estos coronavirus un *challenge* a los 8 a 12 meses tras la primoinfección no produjo sintomatología respiratoria aunque excretaron virus durante dos días frente a los 5.6 días en los que lo estuvieron tras la primoinfección. Esta protección se correlaciona con las respuestas inmunes séricas de IgG, IgA y de anticuerpos neutralizantes y con la IgA mucosa.

En cuanto a la reactividad cruzada entre coronavirus, todo dependerá de la similitud antigénica de las proteínas estructurales entre las diversas familias y muy especialmente de la proteína espicular (S) y de la nucleocápside (N). La homología para estas dos proteínas entre el SARS-CoV-1 y otros betacoronavirus es del 33%-47% y del 29%, respectivamente, mientras que es menor, 25%-29% y 23%-25%, respectivamente, con los alfacoronavirus (HCoV-229E y HCoV-NL63). La homología es mayor entre el SARS-CoV-1 y SARS-CoV-2, llegando al 90% para la nucleocápside y al 76% para la proteína S. Ahora bien, la infección con los coronavirus endémicos humanos HCoV-229E y HCoV-OC43, responsables de catarros invernales, no genera anticuerpos frente al SARS-CoV-1 y el MERS-CoV, aunque no es así a la inversa: los pacientes con SARS-CoV-1 experimentaron un incremento del título de anticuerpos de hasta cuatro veces en el suero agudo/convaleciente frente a HCoV-229E, HCoV-OC43 y HCoV-NL63. En síntesis, existe reactividad cruzada intra alfacoronavirus (HCoV-229E y HCoV-NL63) y entre algunos betacoronavirus, pero no entre las subfamilias alfa y beta.

Un tema recurrente en lo referente a la respuesta inmune a los coronavirus es la de la inmunopatología o *Antibody Dependent*

*Enhancement (ADE)*. En cuanto a esta anómala reacción, algunos autores postulan que los anticuerpos preexistentes debidos a infecciones previas por coronavirus endémicos podrían facilitar la entrada del virus a las células causando cuadros clínicos graves. Otros piensan que los anticuerpos aparecidos tras una seroconversión precoz en una infección por SARS-CoV-1 podrían causar este fenómeno “intraepisodio”, con la aparición de un segundo cuadro clínico más grave coincidiendo con la seroconversión de la IgG. Ello podría sugerir que esa “recaída clínica” estaría causada más por la propia respuesta inmune que a una replicación vírica incontrolada. Hasta la fecha no se dispone de una potente evidencia causal, si es que existe, de cómo la presencia de anticuerpos podría influir en la gravedad del cuadro clínico.

En último lugar abordan la seroincidencia de las infecciones por coronavirus endémicos y, tras la revisión, concluyen que no hay una clara tendencia con la edad, pues aunque la edad media de la primera infección con cualquier cepa es de 4.8 años hay infecciones incidentes en poblaciones de personas mayores.

Concluyen la revisión con las implicaciones para responder a la pandemia por SARS-CoV-2 y destacan la necesidad de disponer de pruebas serológicas de alta sensibilidad para el cribado, y con la suficiente especificidad para poder excluir a los individuos de intervenciones innecesarias. Esta alta especificidad, junto al conocimiento de los correlatos séricos de protección, sería imprescindible si se decidiera la implantación del “pasaporte inmunitario”. Especialmente importante sería disponer de datos de la cinética de anticuerpos en las infecciones subclínicas, por la posibilidad de que su respuesta inmune fuera poco potente teniendo presente que la presencia de anticuerpos no necesariamente implica inmunidad protectora.

Por último y respecto a las cuestiones clave relativas a la dinámica a largo plazo del SARS-CoV-2, subrayan la importancia

de conocer a fondo la relación entre el virus y la duración y el tipo de inmunidad que genera y las interacciones con otros coronavirus.