

Duración de niveles de anticuerpos efectivos luego del COVID-19

Andrea T. Cruz, MD, MPH y Steven L. Zeichner, MD, PhD

Department of Pediatrics, Baylor College of Medicine, Houston, Texas and b Departments of Pediatrics and Microbiology, Immunology, and Cancer Biology, University of Virginia, Charlottesville, Virginia.

Pediatrics, DOI: [10.1542/peds.2021-052589](https://doi.org/10.1542/peds.2021-052589), 22 de junio, 2021.

Luego de cursar el COVID-19, los pacientes desarrollan una respuesta inmune humoral con el fin de proteger contra la reinfección, pero los niveles de anticuerpos pueden disminuir con el tiempo. Conocer cuánto tiempo dichos niveles permanecen lo suficientemente elevados para prevenir la infección es importante para comprender, en ausencia de vacunación, si los niños pueden ser vulnerables al COVID-19, y para modelar como se propaga el virus través de la población.

Los niveles de anticuerpos capaces de neutralizar el virus (anticuerpos neutralizantes (AcN)) constituyen un marcador directo de una respuesta inmune humoral protectora. Dichos anticuerpos, pueden ser medidos directamente determinando en qué medida, el suero de un paciente, inactiva al virus cuando una cantidad conocida de este es colocado en células en cultivo celular, en la prueba de neutralización por reducción de placa (PNRP). Las seguras, efectivas y aprobadas vacunas contra el COVID-19 generan potentes respuestas de anticuerpos contra los fragmentos del virus que median la unión a las células huésped y la entrada viral, la proteína pico, y su dominio de unión al receptor (RBD, *receptor binding domain*). La concentración de anticuerpos que un paciente posee contra la proteína espícula y el RBD provee un marcador de susceptibilidad a la infección y reinfección.¹⁻³

El estudio en *Pediatrics* de Bonfante y col.⁴ reporta que los niños en edad preescolar con infección por SARS-CoV-2 asintomático o levemente sintomático tenían altos niveles de AcN, y que dichos niveles permanecen elevados durante la duración de los 7-8 meses de su período de seguimiento. Por el contrario, menores niveles de AcN y respuestas más transitorias de los mismos fueron vistas en niños en edad escolar y adultos.

Estos hallazgos son interesantes por varios motivos. Primero, los AcN persistieron en los niños más pequeños en altos niveles, por varios meses. Esto va en contra de la experiencia tanto con adultos como con aquellas infecciones por coronavirus no SARS-CoV-2. Un estudio halló que luego del COVID-19, solamente un tercio de los adultos tenía AcN detectables y, aún en aquellos pacientes, dichos niveles decaían rápidamente luego de unos pocos meses.⁵ Para los coronavirus no SARS-CoV-2, los anticuerpos disminuyen varios meses después de la infección, resultando en infecciones repetitivas por muchos coronavirus, que son una significativa fracción de aquellos organismos responsables de los resfríos comunes.⁶ Las razones de la persistencia mejorada de los AcN en niños más pequeños son poco claras. Una explicación posible es que la respuesta inmune en adultos, que han tenido repetitivas exposiciones a los coronavirus endémicos, puede apuntar a estos virus anteriores y puede no responder tan

fácilmente al SARS-CoV-2 como la relativamente menos experimentada, y potencialmente más flexible) respuesta inmune vista de los niños más pequeños. Este concepto es llamado Pecado Antigénico Original (PAO).⁷ Mientras el PAO puede resultar en una respuesta más robusta a cepas virales previamente enfrentadas, los anticuerpos generados contra un nuevo coronavirus en los pacientes que han sufrido muchas infecciones por otros coronavirus, pueden unirse de un modo menos óptimo a las cepas con mayores cambios antigénicos.

La habilidad para generar una respuesta inmune en niños más pequeños no dependería de la severidad de la enfermedad. En adultos, varios estudios han mostrado que las respuestas de anticuerpos fueron mayores en la enfermedad más severa, que en pacientes levemente enfermos.⁸ Dado que hasta el 50% de los niños con SARS-CoV-2 tienen síntomas leves o subclínicos,⁹ la capacidad de generar una respuesta inmune que produzca buenos niveles de anticuerpos por al menos varios meses es un evento tranquilizador, ya que las vacunas no se encuentran todavía disponibles para ellos. Incluso luego de que las vacunas sean aprobadas para los niños más pequeños, los obstáculos para una adecuada campaña vaccinal (incluyendo las dudas para vacunarse y las barreras para una logística de distribución global) logran que muchos niños no se beneficien a través de la vacunación en el futuro cercano. Por ende, la información presentada en este estudio sugiere que la reinfección puede ser un hecho menos común, dada la magnitud y duración de la respuesta de anticuerpos.

Esto **no** significa que los niños que ya han tenido SARS-CoV-2 deberían permanecer sin inmunizar una vez que las vacunas sean aprobadas para niños pequeños. Las informaciones recientes de cohortes de individuos vacunados y convalecientes adultos, indican que los niveles de AcN están altamente correlacionados con la inmunidad.¹⁰ Los niveles promedio de AcN observados luego de la vacunación son mayores que aquellos vistos en adultos convalecientes.^{10,11} Los niveles de AcN declinan con el tiempo, por lo tanto, la eficacia de una vacuna no permanecerá estática en el tiempo. Esta puede ser una razón que explique que los refuerzos pueden ser necesarios, y pueden ser importantes para atacar a las variantes nuevas del SARS-CoV-2 para los cuales las vacunas ya existentes puedan proveer una protección inadecuada. Otra razón por la cual los individuos previamente infectados deben ser vacunados radica en que los AcN son solo una parte de la respuesta inmune del huésped. La inmuno protección puede provenir de otras vías del sistema inmune, algunas de las cuales pueden ser más duraderas (por ejemplo, células B de memoria o respuestas dependientes de células T). Por ejemplo, un estudio evaluó de qué manera la inmunidad a los coronavirus endémicos puede impactar en la respuesta del huésped al SARS-CoV-2. Hallaron que, mientras existe escasa evidencia de anticuerpos séricos de reacción cruzada contra SARS-CoV-2, las células B de memoria preexistentes fueron activadas durante la infección por SARS-CoV-2.¹² El estudio de Bonfante y colaboradores se focalizó en la respuesta de anticuerpos de los pacientes contra SARS-CoV-2, pero es importante recordar que la inmunidad celular juega un rol importante en la capacidad de un paciente para controlar dicha infección.¹³ Para comprender completamente la duración de la respuesta inmune de los niños al COVID-19 y como difiere de aquella observada en adultos, será necesario describir la respuesta inmune pediátrica a largo plazo mediada por células además de las respuestas humorales.

Mientras muchos aspectos concernientes a que es lo que comprende una respuesta inmune efectiva contra SARS-CoV-2 requieren estudios adicionales, el trabajo de Bonfante aumenta nuestro conocimiento, demostrando una respuesta mas duradera (y probablemente efectiva) en los niños más pequeños. Dado que los niños constituyen un importante aporte a la diseminación del COVID-19 a través de la población,¹³ el conocimiento de la potencial susceptibilidad de los niños a la reinfección es importante en modelado la epidemiológico del COVID-19.

REFERENCIAS

1. Dispinseri S, Secchi M, Pirillo MF, et al. Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in symptomatic COVID-19 is persistent and critical for survival. *Nat Commun.* 2021; doi:1038/s41467-021-22958-8; E-published ahead of print May 11, 2021.
2. Lucas C, Klein J, Sundaram ME, et al. Delayed production of neutralizing antibodies correlates with fatal COVID-19. *Nat Med.* 2021; doi:10.1038/s41591-021-01355-0. E-published ahead of print May 5, 2021.
3. Guo L, Wang Y, Kang L, et al. Cross-reactive antibody against human coronavirus OC43 spike protein correlates with disease severity in COVID-19 patients: a retrospective study. *Emerg Microbes Infect.* 2021;19(1):664-676.
4. Bonfante F, Costenaro P, Cantarutti A, et al. Mild SARS-CoV-2 Infections and Neutralizing Antibody Titers. IN PRESS, this issue, *Pediatrics*.
5. Aziz NA, Corman VM, Echterhoff AKC, et al. Seroprevalence and correlates of SARS-CoV-2 neutralizing antibodies from a population-based study in Bonn, Germany. *Nat Commun.* 2021;12(1):2117.
6. Dyrdak R, Hodcroft EB, Wahlund M, Neher RA, Albert J. Interactions between seasonal human coronaviruses and implications for the SARS-CoV-2 pandemic: a retrospective study in Stockholm, Sweden, 2009-2020. *J Clin Virol.* 2021;136:104754.
7. Francis T. On the origin of original antigenic sin. *Proc Am Philos Soc.* 1960;104:572-578.
8. Cervia C, Nilsson J, Zurbuchen Y, et al. Systemic and mucosal antibody responses specific to SARS-CoV-2 during mild versus severe COVID-19. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(2):545- 557.
9. Soriano-Arandes A, Gatell A, Serrano P, et al. Household SARS-CoV-2 transmission and children: a network prospective study. *Clin Infect Dis.* 2021; doi: 10.1093/cid/ciab228. E-published ahead of print March 12, 2021.
10. Khoury DS, Cromer D, Reylandi A, et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med.* 2021; e-published ahead of print May 17, 2021. Doi: 10.1038/s41591-021-01377-8.
11. Widge AT, Roupael NG, Jackson LA, et al. Durability of responses after SARS-CoV-2 mRNA-1273 vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384(1):80-82.

12. Song G, He W-T, Callaghan S, et al. Cross-reactive serum and memory B-cell responses to spike protein in SARS-CoV-2 and endemic coronavirus infection. Nat Commun. 2021;12(1):2938.

13. Sette A, Crotty S. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. Cell. 2021;184(4):861-880.

Traducción: Ezequiel Bignasco (elezebignasco@hotmail.com)