



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

Inmunidad humoral natural al año tras infección por SARS-CoV-2 en pacientes hospitalizados



Natural humoral immunity per year after SARS-CoV-2 infection in hospitalized patients

La evaluación de la respuesta inmune a la infección por el virus SARS-CoV-2 continúa siendo un tema poco conocido. Su comprensión y evaluación podrían ser importantes, tanto en el ámbito de estrategias de vacunación como en el uso de tratamientos específicos con anticuerpos neutralizantes.

Tras la infección por SARS-CoV-2 se pone en marcha una respuesta adaptativa tanto humoral, con anticuerpos específicos neutralizantes dirigidos principalmente contra la glicoproteína *spike* (S), como celular mediada por células T CD4⁺ y células T CD8⁺. Realizamos un estudio prospectivo con el fin de analizar la respuesta humoral natural tras infección por SARS-CoV-2 en pacientes hospitalizados, así como tratar de determinar si existe algún factor que pueda predecir una mayor respuesta inmune humoral durante el seguimiento de los pacientes. Se incluyeron un total de 207 muestras serológicas de 69 pacientes todos ellos con diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2 que precisaron ingreso hospitalario durante los meses de marzo y abril de 2020, realizando un seguimiento mínimo de 12 meses. Hemos analizado entre otras variables, la memoria inmune humoral circulante tanto IgM, IgG contra la nucleocápside, como la IgG contra la glicoproteína S para SARS-CoV-2 (06S61 SARS-CoV-2 IgG II Quant; 06R90 SARS-CoV-2 IgG y Architect CoV2 IgM; Abbott Ireland) a los 3, 6 y 12 meses.

De la muestra estudiada, la edad media fue de 62 años (51–73), el 51% eran mujeres. El 75% tenían comorbilidades asociadas, siendo las más prevalentes la hipertensión (39%), la obesidad (33%) y la dislipemia (28%). Por lo que respecta a la determinación de la inmunidad humoral, se analizaron 207 muestras serológicas tras el alta hospitalaria. En la [tabla 1](#) se expresan los resultados referentes a la inmunidad humoral circulante a los 3, 6 y 12 meses. La ausencia de anticuerpos circulantes es de un 3% durante los primeros meses sin grandes modificaciones al cabo de un año. El porcentaje de anticuerpos circulantes frente a la IgG anti-nucleocápside se reduce hasta en un 40% a los 12 meses. Sin embargo, los valores de la IgG frente a la glicoproteína *spike* (S) se mantienen estables y presentes en >96% durante los primeros 12 meses tras la infección. En la muestra estudiada, no hubo reingresos ni reinfecciones sintomáticas durante el seguimiento. Del mismo modo no se encontraron factores predictores de una mayor respuesta humoral a los 12 meses.

En los últimos meses hay numerosos estudios en la literatura en los que se debate la duración de la respuesta humoral frente a la glicoproteína S. Los resultados son heterogéneos. Estudios como los publicados por Roddan LB, et al.², Ibarrondo FJ, et al.³ y Ripperger

TJ, et al.⁴ muestran una duración aproximada de 3 meses, pero en términos generales la mayoría han encontrado que los anticuerpos neutralizantes se mantienen estables los primeros 6 meses^{5–7}. Son menos los datos publicados que evalúan una mayor durabilidad de la inmunidad humoral^{1,8}, y en un artículo recientemente publicado, se establece un tiempo estimado de 11 meses⁹. En la bibliografía revisada no existen datos de inmunidad humoral evaluada tras un año de seguimiento. En nuestra serie de pacientes no se encontraron factores predictores de una mayor respuesta humoral a los 12 meses. Esto contrasta con otros estudios donde se evidencia que la respuesta de anticuerpos específicos parece ser más elevada en aquellos pacientes con enfermedad grave y moderada en comparación con los casos leves o asintomáticos^{5,6,10}.

Existen varias limitaciones en nuestro estudio: 1) el pequeño tamaño muestral, por lo que se precisa de estudios con un mayor número de casos para confirmar nuestros hallazgos, 2) la valoración exclusiva de la respuesta humoral sin considerar la respuesta celular y 3) la muestra estudiada corresponde en su totalidad pacientes con neumonía que precisaron ingreso, y no se han incluido pacientes asintomáticos o con afectación leve.

En resumen, nuestros datos demuestran la presencia de inmunidad humoral natural en >96% de los pacientes estudiados a los 12 meses de la infección por SARS-CoV-2, sin reinfecciones sintomáticas en el seguimiento ni reingresos. La inmunidad humoral circulante es la punta del iceberg visible para los clínicos, pero se requieren estudios más complejos que evalúen la inmunidad celular para comprender la memoria inmunitaria frente a la infección por SARS-CoV-2 y poder ayudar tanto en las estrategias de vacunación como en el uso de tratamientos específicos con anticuerpos neutralizantes o plasma convaleciente.

Conflicto de intereses

Luis Cabanes López declara haber recibido honorarios como ponente de AstraZeneca y OrionPharma.

Elsa Naval declara haber recibido honorarios como ponente de AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GlaxoSmithKline, Janssen, Novartis, Roche y Teva, y honorarios de consultoría de Laboratorios Esteve.

El resto de los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Dan JM, Mateo J, Kato Y, Hastie KM, Dawen Yu E, Faliti CE, et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science*. 2021;371:6529.
- Rodda LB, Netland J, Shehata L, Pruner KB, Morawski PA, Thouvenel CD, et al. Functional SARS-CoV-2-specific immune memory persists after mild COVID-19. *Cell*. 2021;184:169–83.
- Ibarrondo FJ, Fulcher J, Goodman-Meza D, Elliott J, Hofmann C, Hausner MA, et al. Rapid decay of anti-SARS-CoV-2 antibodies in persons with mild COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;383:1085–7.
- Ripperger TJ, Uhrlaub JL, Watanabe M, Wong R, Castaneda Y, Pizzato HA, et al. Orthogonal SARS-CoV-2 serological assays enable surveillance of low-prevalence communities and reveal durable humoral immunity. *Immunity*. 2020;53:925–33.
- Röltgen K, Powell AE, Wirz O, Stevens B, Hogan C, Javaria Najeeb J, et al. Defining the features and duration of antibody responses to SARS-CoV-2 infection associated with disease severity and outcome. *Sci Immunol*. 2020;5: eabe0240.
- Liu C, Yu X, Gao C, Zhang L, Zhai H, Hu Y, et al. Characterization of antibody responses to SARS-CoV-2 in convalescent COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2021;93:2227–33.
- Lumley SF, O'Donnell D, Stoesser NE, Matthews PC, Howarth A, Hatch SB, et al. Antibody status and incidence of SARS-CoV-2 infection in health care workers. *N Engl J Med*. 2021;384:533–40.

Tabla 1
Inmunidad humoral circulante frente a SARS-CoV-2

	Serología SARS-CoV-2		
	3 meses	6 meses	12 meses
No anticuerpos circulantes	3%	3%	3,7%
IgM ⁺ e IgG ⁺	30,8%	40,6%	18,5%
IgG ⁺	95,6%	91,3%	55,5%
IgG <i>spike</i> ⁺	97%	97%	96,4%

8. Cheng ML, Liu HY, Zhao H, Wang GQ, Zhou C, Zheng J, et al. Longitudinal dynamics of antibody responses in recovered COVID-19 patients. *Signal Transduct Target Ther.* 2021;6:137.
9. Jackson ST, Woeseob K, Elizaveta K, Charles W, Adriana M, Aaron J, et al. SARS-CoV-2 infection induces long-lived bone marrow plasma cells in humans. *Nature.* 2021;595:421–5.
10. Long QX, Tang XJ, Shi QL, Li Q, ng HJ, Yuan J, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med.* 2020;26:1200–4.

Luis Cabanes^{a,*}, Carla Rubio^b, Olalla Martínez^b y Elsa Naval^a

^a Servicio Neumología, Hospital Universitario La Ribera, Alzira, Valencia, España

^b Servicio de Microbiología, Hospital Universitario La Ribera, Alzira, Valencia, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cabanesluis@gmail.com (L. Cabanes).

<https://doi.org/10.1016/j.eimc.2021.10.012>

0213-005X/ © 2021 Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.