



Anticuerpos neutralizantes: su rol como herramienta diagnóstica, correlato de protección y agente terapéutico en infecciones virales recientes

Neutralizing antibodies: their role as a diagnostic tool, correlate of protection, and therapeutic agent in recent viral infections

PATIÑO-MOGROVEJO, JUAN¹; QUEZADA-ALVEAR, CHRISTIAN¹; SUAREZ-ELIZALDE, MAYBERY¹; VALERO-CEDEÑO, NEREIDA^{1,2}

¹Universidad Estatal del Sur de Manabí. Provincia de Manabí. Ecuador.

²Universidad del Zulia. Maracaibo, Estado Zulia-Venezuela.

Autor de correspondencia

patino-juan2908@unesum.edu.ec

Fecha de recepción

05/11/2025

Fecha de aceptación

12/12/2025

Fecha de publicación

02/02/2026

Autores

Patiño-Mogrovejo, Juan Carlos
Licenciado en Laboratorio Clínico. Magíster en Salud Ocupacional y Seguridad en el Trabajo. Docente en la Carrera de Laboratorio Clínico de la Universidad de Cuenca

Correo-e: patino-juan2908@unesum.edu.ec
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0398-0943>

Quezada-Alvear, Christian Andrés
Licenciado en Laboratorio Clínico. Estudiante de la Maestría en Ciencias del Laboratorio Clínico. Cátedra de Inmunología Clínica. Instituto de Posgrado. Universidad Estatal del Sur de Manabí. Jipijapa-Ecuador

Correo-e: quezada-christian0641@unesum.edu.ec
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-8966-3522>

Suarez-Elizalde, Maybery Rosibel
Licenciada en Laboratorio Clínico. Estudiante de la Maestría en Ciencias del Laboratorio Clínico. Cátedra de Inmunología Clínica. Instituto de Posgrado. Universidad Estatal del Sur de Manabí. Jipijapa-Ecuador

Jipijapa-Ecuador
Correo-e: suarez-maybery9358@unesum.edu.ec
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-0967-3206>

Valero-Cedeño, Nereida Josefina
Dra. en Inmunología. Instituto de Investigaciones Clínicas "Dr. Américo Negrette" Facultad de Medicina, Universidad del Zulia. Maracaibo, Estado Zulia-Venezuela.

Docente de la Cátedra de Inmunología Clínica de la Maestría en Ciencias del Laboratorio Clínico. Instituto de Postgrado. Universidad Estatal del Sur de Manabí. Jipijapa-Ecuador

Correo-e: valero.nereida@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3496-8848>

Citación:

Patiño-Mogrovejo, J.; Quezada-Alvear, C.; Suarez-Elizalde, M.; Valero-Cedeño, N. (2026). Anticuerpos neutralizantes: su rol como herramienta diagnóstica, correlato de protección y agente terapéutico en infecciones virales recientes. *GICOS*, 11(1), 116-129

DOI:



RESUMEN

Las infecciones virales continúan representando un desafío global por su capacidad de evadir la inmunidad adaptativa y generar nuevas variantes. Los anticuerpos neutralizantes (NAbs) constituyen un elemento crítico de defensa humoral, capaces de bloquear la entrada viral a la célula huésped mediante la unión específica a epítopos de proteínas estructurales, como la proteína Spike del SARS-CoV-2 o la hemaglutinina de influenza. El objetivo general de este trabajo fue analizar el papel de los NAbs como herramientas diagnósticas, correlatos de protección y agentes terapéuticos frente a infecciones virales recientes. La metodología consistió en una revisión bibliográfica actualizada de artículos científicos indexados entre 2010 y 2024, con énfasis en la evidencia experimental y clínica sobre los métodos de detección (PRNT, pVNT, sVNT) y las aplicaciones inmunológicas. Los resultados evidencian que los títulos de NAbs son indicadores fiables de inmunidad funcional, correlacionándose inversamente con el riesgo de infección sintomática. En el diagnóstico, permiten confirmar seroconversión y diferenciar fases de infección; en la clínica, orientan decisiones terapéuticas y pronósticas, incluyendo la necesidad de refuerzos vacunales o la administración de anticuerpos monoclonales. Asimismo, la ingeniería de anticuerpos ha desarrollado versiones bi-específicas y con vida media prolongada, mejorando su eficacia frente a variantes virales. Los NAbs representan un biomarcador integral con relevancia diagnóstica, terapéutica y epidemiológica. Su estandarización internacional y accesibilidad equitativa son esenciales para fortalecer la inmunovigilancia global y garantizar un uso ético de las terapias de última generación.

Palabras clave: anticuerpos monoclonales, anticuerpos neutralizantes, pruebas serológicas, enfermedades virales, inmunidad humoral.

ABSTRACT

Viral infections continue to represent a global challenge due to their ability to evade adaptive immunity and generate new variants. Neutralizing antibodies (NAbs) constitute a critical component of the humoral defense, capable of blocking viral entry into the host cell through specific binding to structural protein epitopes, such as the SARS-CoV-2 Spike protein or the influenza hemagglutinin. The main objective of this work was to analyze the role of NAbs as diagnostic tools, correlates of protection, and therapeutic agents against recent viral infections. The methodology consisted of an updated bibliographic review of scientific articles indexed between 2010 and 2024, emphasizing experimental and clinical evidence on detection methods (PRNT, pVNT, sVNT) and immunological applications. The results show that NAb titers are reliable indicators of functional immunity, correlating inversely with the risk of symptomatic infection. In diagnostics, they allow confirmation of seroconversion and differentiation of infection stages; in clinical practice, they guide therapeutic and prognostic decisions, including the need for vaccine boosters or monoclonal antibody administration. Moreover, antibody engineering has developed bispecific and extended half-life versions, improving their efficacy against viral variants. NAbs represent an integrated biomarker with diagnostic, therapeutic, and epidemiological relevance. Their international standardization and equitable accessibility are essential to strengthen global immunosurveillance and ensure the ethical use of next-generation therapies.

Keywords: monoclonal antibodies, neutralizing antibodies, serological tests, viral diseases, humoral immunity.

Las infecciones virales continúan representando un desafío mundial debido a su capacidad de mutación y evasión de la inmunidad adaptativa. En las últimas décadas, brotes ocasionados por virus como el SARS-CoV-2, la influenza A(H1N1) y el virus del Ébola han puesto en evidencia la necesidad de comprender con mayor profundidad los mecanismos inmunológicos que otorgan protección frente a la reinfección y la enfermedad grave (Morens y Fauci, 2020; Taubenberger y Morens, 2008).

Dentro de estos mecanismos, los anticuerpos neutralizantes (NAbs) son componentes fundamentales de la inmunidad humoral. Estos anticuerpos son capaces de bloquear la unión del virus con el receptor celular mediante la interacción con epítopos específicos de proteínas estructurales, como la proteína Spike del SARS-CoV-2 o la hemaglutinina de influenza (Klasse, 2014). Su detección y cuantificación se asocian estrechamente con la protección funcional frente a la infección, motivo por el cual se les considera biomarcadores inmunológicos de relevancia diagnóstica y pronóstica (Plotkin, 2010).

Sin embargo, la estandarización de los métodos para medir los títulos de NAbs sigue siendo un desafío, dado que las técnicas disponibles como la Prueba de Neutralización por Reducción de Placas (PRNT), Prueba de Neutralización con Pseudovirus (pVNT) y la Prueba de Neutralización Viral Sustituta (sVNT) difieren en su complejidad, costo y sensibilidad (Amanat y Krammer, 2020; Tan et al., 2020).

Los anticuerpos neutralizantes (NAbs) constituyen un pilar central de la inmunidad humoral frente a virus, al bloquear la entrada o la replicación viral e interferir con sitios funcionales clave en proteínas de superficie, y por ello sirven como marcadores funcionales de exposición, inmunidad y eficacia vacunal (Corti et al., 2021). La relación cuantitativa entre títulos de NAbs y protección clínica ha sido establecida en múltiples modelos y en estudios poblacionales, donde niveles más altos se asocian con menor riesgo de infección sintomática y enfermedad grave, lo que ha permitido proponer a los NAbs como correlato inmunológico de protección útil para el desarrollo y la evaluación de vacunas, entre otros usos (Khoury et al., 2021).

Además de su papel predictivo, los NAbs son herramientas diagnósticas valiosas. Los ensayos de neutralización aportan información funcional que complementa las pruebas serológicas convencionales, basados en unión antigénica, especialmente cuando se requiere evaluar la capacidad neutralizante frente a variantes emergentes o después de intervenciones vacunas/terapéuticas (Liu et al., 2023). Sin embargo, la variabilidad metodológica entre ensayos, la necesidad de estandarización y los requerimientos técnicos limitan su uso generalizado en el diagnóstico de rutina, impulsando el desarrollo de ensayos más rápidos y estandarizados aplicables a entornos clínicos y de vigilancia.

En el plano terapéutico, los anticuerpos monoclonales neutralizantes y los cócteles de anticuerpos han mostrado reducción de la carga viral y disminución del riesgo de progresión clínicas en estudios clínicos controlados, lo que confirma su utilidad como intervención pasiva en fases tempranas de la infección o en pacientes con riesgo elevado de evolución severa (Peissert et al., 2023). La eficacia de estas terapias se ha visto sin embargo amenazada por la emergencia de variantes con escape a neutralización, lo que subraya la necesidad de anticuerpos ampliamente neutralizantes, combinaciones terapéuticas y vigilancia continua de la

actividad neutralizante frente a variantes circulantes (Planas et al., 2022).

Este estudio ofrece una revisión integradora y un análisis actualizado sobre los roles complementarios de los NAbs en infecciones virales recientes: (1) como herramienta diagnóstica funcional; (2) como correlato de protección para evaluación vacunal y epidemiológica; y (3) como agente terapéutico en intervenciones pasivas, con el objetivo de evaluar la relación entre los títulos de anticuerpos neutralizantes y el estado infeccioso o la inmunidad, analizando su aplicación con fines diagnósticos, terapéuticos y epidemiológicos en el contexto de infecciones virales recientes, con recomendaciones para la estandarización y futuras líneas de investigación.

METODOLOGÍA

Este estudio de revisión adoptó un enfoque descriptivo, que permitió la interpretación de los datos sin modificar las variables, con el fin de comprender la naturaleza del fenómeno con base en la evidencia disponible, fomentando la integración e interpretación crítica de los resultados de diversas investigaciones.

Para la recolección de la información, se empleó una estrategia de búsqueda estructurada en las bases de datos científicas Scopus, SciELO, PubMed, y Google Académico. Se utilizaron palabras clave en español e inglés, combinando con operadores booleanos.

Definición y mecanismo de los anticuerpos neutralizantes

Los anticuerpos neutralizantes bloquean la infectividad de los patógenos al interferir con mecanismos de entrada o replicación y forman parte de un repertorio de funciones efectoras humorales que contribuyen a la protección frente a infecciones (Lu et al., 2018). Su principal mecanismo de acción es la interferencia estérica, la cual se basa en la unión de los anticuerpos con alta afinidad a epítomos críticos presentes en proteínas de la superficie viral, como la proteína Spike (S) del SARS-CoV-2 o la hemaglutinina del virus de la influenza. Al “cubrir” estos sitios de unión viral, los NAbs previenen físicamente el acoplamiento del virus a su receptor celular (En este ejemplo, el receptor ACE2 para el SARS-CoV-2), abortando así el ciclo de infección (Khoury et al., 2021).

Estos anticuerpos no son una clase monolítica; pertenecen a diferentes isotipos con funciones localizadas. La Inmunoglobulina (Ig) A (IgA) secretora es fundamental en las mucosas (tracto respiratorio, intestinal), proporcionando la primera barrera de defensa (Wang et al., 2021). La IgG es el isotipo dominante en el suero, responsable de la protección sistémica a largo plazo. La IgM, aunque menos afín, puede tener capacidad neutralizante en la respuesta primaria. Además, se clasifican por su amplitud. Mientras la mayoría de los NAbs son específicos de una cepa, un objetivo clave en la inmunología moderna es la generación de anticuerpos ampliamente neutralizantes (bNAbs), capaces de reconocer epítomos conservados en múltiples variantes de un virus (como en el VIH o la influenza), lo que es la base para el diseño de vacunas universales (Haynes y Burton, 2017). La medición de estos anticuerpos funcionales requiere ensayos biológicos especializados, que se detallan más adelante.

Tabla 1.

Mecanismo de acción del virus libre vs. virus bloqueado por anticuerpos neutralizantes.

Característica	Virus libre (Proceso de infección)	Virus bloqueado por anticuerpos neutralizantes (Neutralización)
Objetivo viral	Infección celular y replicación. Lograr la fusión de membranas para liberar el material genético.	Prevenir la infección celular. Bloquear la maquinaria de entrada del virus.
Proteína de superficie	Activa y accesible. La proteína viral (como la espícula S del SARS-CoV-2) mantiene su conformación funcional.	Inactiva y obstruida. Los anticuerpos neutralizantes se unen a la proteína viral, alterando su estructura o acceso.
Interacción con receptor	Unión de alta afinidad. La proteína viral se une eficazmente al receptor celular (ej., ACE2).	Bloqueo estérico o alostérico. Los anticuerpos neutralizantes impiden el contacto físico directo (bloqueo estérico) o inducen un cambio de forma (bloqueo alostérico).
Evento clave	Fusión de membranas. La unión al receptor desencadena cambios conformacionales que fuerzan la fusión e internalización del genoma.	Inhibición de la fusión. La proteína viral queda inmovilizada o desestabilizada, previniendo la fusión.
Consecuencia inmunológica	Carga viral aumentada. El virus se replica y propaga a nuevas células, eludiendo la inmunidad.	Depuración acelerada. El virión queda inerte, y los complejos virus- anticuerpos neutralizantes son eliminados por células fagocíticas (macrófagos).
Resultado	Infección exitosa y potencial desarrollo de enfermedad.	Neutralización y Protección contra la infección.

Fuente: Burton (2023); Gruell et al. (2022); Stephenson et al., (2020).

Utilidad diagnóstica de los títulos de NAb

En el diagnóstico de infecciones virales, la detección de NAb tiene un rol específico. No son marcadores de infección aguda temprana, ya que su producción (un proceso de maduración de la afinidad) tarda días o semanas en establecerse, apareciendo después de la detección del ARN viral por medio de la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) o de los anticuerpos de fase aguda como la IgM (World Health Organization [WHO], 2021).

Sin embargo, los NAb son una herramienta diagnóstica invaluable para confirmar una infección reciente o convaleciente. La evidencia más robusta de una infección viral reciente es la seroconversión, definida como el aumento significativo (usualmente cuatro veces o más) en los títulos de NAb entre dos muestras de suero pareadas: una tomada en la fase aguda (pocos días post-inicio de síntomas) y otra en la fase convaleciente (2-4 semanas después) (Plotkin, 2010; WHO, 2021). Un título alto y estable de NAb en una sola muestra puede indicar una infección pasada, pero no necesariamente reciente.

La principal limitación diagnóstica surge en la era de la vacunación masiva. Los ensayos de NAb dirigidos contra las proteínas superficiales no pueden diferenciar si la respuesta inmunitaria fue generada por una

infección natural o por una vacuna que utiliza esa misma proteína como inmunógeno (Khoury et al., 2021). Además, en familias virales como los Flavivirus (Dengue, Zika, Fiebre Amarilla), la alta reactividad cruzada de los anticuerpos puede complicar la identificación serológica del virus específico causante de la infección.

Este fenómeno, conocido como “reactividad cruzada serológica”, es particularmente problemático en regiones endémicas para múltiples Flavivirus. Un paciente con una infección primaria por Zika puede mostrar títulos elevados de anticuerpos que reaccionan fuertemente con antígenos de Dengue, llevando a un diagnóstico erróneo. Esto complica la vigilancia epidemiológica y el manejo clínico, ya que una infección secundaria por Dengue (con un serotipo diferente) tiene un riesgo aumentado de desarrollar enfermedad grave (Sarker et al., 2023).

Este riesgo aumentado no es solo una falla de protección; es un fenómeno inmunopatológico conocido como Potenciación dependiente de anticuerpos (ADE). En el contexto del Dengue, se postula que los anticuerpos no neutralizantes o sub-neutralizantes de una infección primaria, que son incapaces de bloquear un serotipo viral diferente, se unen a las nuevas partículas virales. Este complejo virus-anticuerpo es luego reconocido por los receptores Fc (FcR) en la superficie de células inmunitarias como monocitos/macrófagos, facilitando la entrada del virus a estas células y aumentando drásticamente la replicación viral (Berneck et al., 2020). Por lo tanto, en este escenario, los anticuerpos actúan en detrimento del huésped, exacerbando la enfermedad. Se requiere con urgencia establecer un correlato inmunológico de protección (CoP) que acelere el desarrollo de vacunas eficaces contra la COVID-19. Los anticuerpos neutralizantes se proponen como el principal indicador de inmunidad, al correlacionarse con la reducción del riesgo de infección y la eficacia vacunal; sin embargo, la aparición de nuevas variantes del SARS-CoV-2 dificulta la definición de un CoP universal y duradero (Earle et al., 2021).

Aplicaciones en el diagnóstico de laboratorio clínico

La principal utilidad de los NAbS en el laboratorio clínico es doble: 1) confirmar una infección reciente mediante seroconversión y 2) evaluar el estado de inmunidad funcional de un paciente. Para lograr esto, se emplean diversas metodologías que balancean precisión y escalabilidad (Deng et al., 2023; Khoury et al., 2021).

El método de referencia histórico o “estándar de oro” es el Ensayo de Neutralización por Reducción de Placas (PRNT). Este ensayo funcional utiliza virus vivos auténticos que se incuban con diluciones seriadas del suero del paciente antes de infectar un cultivo de células susceptibles. Tras la incubación, se cuantifica la reducción en el número de “placas” (zonas de lisis celular). El título (ej. PRNT50) se define como la dilución de suero que inhibe el 50% de las placas. Su principal ventaja es que mide la neutralización funcional real contra el virus vivo. Sus desventajas son significativas: es laborioso, lento (requiere días), costoso y, para patógenos como el SARS-CoV-2, exige instalaciones de alto nivel de bioseguridad (BSL-3) (Cai et al., 2024).

Para superar las limitaciones del PRNT, se desarrollaron los Ensayos de Neutralización con Pseudovirus (pVNT). Estos ensayos utilizan un virus sustituto seguro (como el de la estomatitis vesicular [VSV] o un

lentivirus) que ha sido modificado genéticamente para expresar la proteína de superficie del patógeno de interés (ej. la proteína Spike). Este pseudovirus puede infectar células que expresan el receptor adecuado (ej. ACE2) pero no puede replicarse, haciéndolo seguro para trabajar en condiciones BSL-2. La neutralización se mide cuantificando la inhibición de un gen reportero (como la luciferasa). Los pVNT son más rápidos y seguros que el PRNT y se correlacionan fuertemente con él, convirtiéndose en el método de elección en muchos laboratorios de investigación y referencia (Tan et al., 2020).

Para el tamizaje a gran escala y el uso en laboratorios clínicos estándar, se han diseñado Ensayos Sustitutos de Neutralización Viral (sVNT), a menudo basados en el formato ELISA competitivo (cELISA). Estos ensayos no utilizan virus vivos ni cultivos celulares. En su lugar, mimetizan la interacción biológica en una placa de ELISA. Por ejemplo, la placa se recubre con el receptor celular (ACE2) y se añade la proteína viral de unión (RBD de Spike) conjugada con una enzima. Los NAbs en el suero del paciente competirán con el receptor ACE2 por unirse a la RBD. Un nivel alto de NAbs bloqueará la unión RBD-ACE2, resultando en una señal de color baja (Vatti et al., 2017). Estos sVNT son rápidos (horas), automatizables y escalables, convirtiéndolos en la herramienta principal para el laboratorio clínico de alto volumen. Permiten el tamizaje masivo de la población y la evaluación rápida de la respuesta inmunitaria post-vacunación, aunque miden un correlato de la función neutralizante en lugar de la neutralización viral directa (Cai et al., 2024; Vatti et al., 2017).

Utilidad en la práctica clínica y toma de decisiones

Más allá del diagnóstico, los resultados de los títulos de NAbs tienen implicaciones directas en la práctica clínica para la toma de decisiones:

1. **Evaluación de riesgo y necesidad de refuerzo:** En la práctica clínica, medir los títulos de NAbs es fundamental para la estratificación del riesgo. En pacientes vulnerables o inmunocomprometidos, un título bajo o indetectable de NAbs puede identificar una protección subóptima, justificando la administración de dosis de refuerzo de la vacuna o profilaxis (Haynes y Burton, 2017). De igual forma, el personal de salud, la monitorización de NAbs puede ayudar a evaluar el riesgo de infecciones posvacunales.
2. **Guía terapéutica:** La medición de NAbs puede guiar la terapia. Por ejemplo, en un paciente con COVID-19 en etapa temprana, la ausencia de una respuesta de NAbs propia puede ser un criterio para administrar terapia de anticuerpos monoclonales (mAbs). Por el contrario, un paciente que ya ha montado una respuesta robusta de NAbs podría no beneficiarse de esta inmunidad pasiva (Zhu et al., 2022).
3. **Valor pronóstico:** Aunque es un campo en desarrollo, existe evidencia de que los títulos de NAbs al inicio de la infección pueden tener valor pronóstico. Pacientes con COVID-19, que desarrollaron rápidamente títulos altos de NAbs tienden a tener una mejor resolución de la enfermedad y un menor riesgo de progresión a enfermedad grave, en contraste con aquellos con una seroconversión tardía o débil (Krammer & Simon, 2020).

Tabla 2.*Comparación de métodos de detección de anticuerpos neutralizantes.*

Característica	PRNT (Prueba de neutralización por reducción de placas)	pVNT (Prueba de neutralización con pseudovirus)	sVNT (Prueba de neutralización viral sustituta)
Principio del ensayo	Mide la capacidad del suero para inhibir la replicación del virus nativo viable en cultivos celulares.	Mide la capacidad del suero para bloquear la entrada de un pseudovirus modificado (que expresa proteínas virales) a la célula huésped.	Mide la capacidad de los NAbs para bloquear directamente la interacción entre la proteína viral recombinante y el receptor celular soluble.
Material biológico	Virus nativo (ej. SARS-CoV-2 o DENV) y células permisivas.	Pseudovirus (solo envuelve las proteínas de superficie del virus de interés) y células permisivas.	Proteína recombinante del virus (ej. RBD/S1) y receptor soluble (ej. ACE2 soluble).
Bioseguridad requerida	Alta (BSL-3/BSL-2+). Necesario para manejar virus infecciosos y replicantes.	Media (BSL-2). El pseudovirus es no replicante y solo permite una ronda de infección.	Baja (BSL-1). No se manipula ningún material infeccioso.
Duración del ensayo	Larga (3 a 5 días). Requiere incubación para la formación visible de placas (calvas).	Media (1 a 2 días). Rápido, con lectura temprana por luminiscencia o fluorescencia.	Corta (2 a 4 horas). Ensayo rápido basado en ELISA o inmunoensayo por quimioluminiscencia.
Aplicación clínica	Gold standard. Utilizado por agencias regulatorias para la aprobación de vacunas y terapias con anticuerpos.	Tamizaje y evaluación de variantes. Ideal para estudios de alto rendimiento y monitoreo de la cinética de anticuerpos en grandes cohortes.	Estudios de seroprevalencia y cribado masivo. Utilizado para una rápida y económica clasificación de la respuesta humoral.

Fuente: Deng et al. (2023); Gruell et al. (2022); Van Gils et al. (2022); Khoury et al. (2021).

Los NAbs como correlato de protección y su contexto fisiopatológico

El aspecto más estudiado de los NAbs es su función como “correlato de protección” (CoP). Un CoP es un marcador inmunológico medible que se correlaciona estadísticamente con el nivel de protección contra la infección o la enfermedad (Berneck et al., 2020). Establecer un CoP es fundamental en vacunología, ya que permite predecir la eficacia de una vacuna sin necesidad de realizar ensayos clínicos de eficacia (Fase III) a gran escala, facilitando aprobaciones aceleradas y la definición de la necesidad de dosis de refuerzo (Plotkin, 2010).

Para muchas enfermedades virales, los títulos de NAbs son el mejor CoP de protección contra la infección sintomática (Berneck et al., 2020; Plotkin, 2010). Estudios exhaustivos durante la pandemia de COVID-19

demonstraron una fuerte correlación inversa entre los niveles de NAbs y el riesgo de infección por SARS-CoV-2. Un título más alto de NAbs se asoció directamente con una menor probabilidad de contraer la enfermedad (Khoury et al., 2021).

No obstante, esta correlación es compleja. Fisiopatológicamente, la protección es una “carrera” entre el inóculo viral (la cantidad de virus a la que se expone el individuo) y la respuesta inmune (Krammer & Simon, 2020). Si los títulos de NAbs son altos (especialmente IgA en mucosas, la primera línea de defensa), la infección puede ser abortada en el punto de entrada. Si el virus supera esta barrera, la batalla se traslada de la prevención (rol de NAbs) al control (rol de las células T) (Halstead, 2003).

Aquí yace la distinción fisiopatológica clave: los títulos altos de NAbs (IgG sérica) se correlacionan con la protección contra la infección sintomática (al limitar la diseminación viral), pero la protección contra la enfermedad grave depende vitalmente de la inmunidad celular (células T CD4+ y CD8+). Las células T no previenen la infección inicial, pero son cruciales para eliminar las células ya infectadas y prevenir la progresión sistémica (Halstead, 2003). De hecho, la fisiopatología de la enfermedad viral grave (ej. síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) por COVID-19 o influenza grave) a menudo no es el daño viral directo, sino una respuesta inflamatoria disfuncional del huésped (inmunopatología), como la “tormenta de citoquinas”, que los NAbs buscan prevenir al limitar la viremia inicial (Wölfel et al., 2020).

Implicaciones en epidemiología y salud pública

Desde una perspectiva epidemiológica, la medición de NAbs en la población es crucial. Los estudios de seroprevalencia que utilizan ensayos de neutralización permiten a las autoridades de salud pública estimar el porcentaje real de la población que ha estado expuesta al virus y que posee inmunidad funcional. Esto ha sido particularmente relevante en Latinoamérica. Por ejemplo, ante los brotes sostenidos de Dengue (DENV) en 2024 y 2025 en países como Brasil, Argentina y, en Ecuador, en provincias costeras, el Ministerio de Salud Pública (MSP) utiliza la serovigilancia no solo para mapear la expansión, sino para determinar la prevalencia de serotipos en la población (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2025; Organización Panamericana de la Salud (OPS), 2025; Rodríguez-Morales et al., 2024; Van Gils et al., 2022; World Health Organization (WHO), 2021). Esta información es vital, ya que la presencia de anticuerpos de una infección previa por otro serotipo es un factor de riesgo para el desarrollo de Dengue grave (ADE).

Asimismo, la emergencia del virus Oropouche (OROV) en la región amazónica, reportada por la OPS, ha requerido el desarrollo y estandarización de ensayos de neutralización (como el PRNT) para diferenciarlo serológicamente del Dengue, con el cual comparte un cuadro febril similar (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2025; OPS, 2025).

Esta información de seroprevalencia funcional (qué serotipos circulan, qué porcentaje de la población es susceptible) es un pilar para el modelado epidemiológico. Los datos de títulos de NAbs en la población, segmentados por edad y geografía, se introducen en modelos matemáticos (como los compartimentales SEIR) para estimar con mayor precisión la fracción de la población susceptible (el compartimento ‘S’) y predecir la

magnitud de futuras olas epidémicas (Karki et al., 2021).

Además, la vigilancia epidemiológica activa utiliza la medición de NAbs de forma prospectiva. Cuando emerge una nueva variante viral, los laboratorios de salud pública evalúan rápidamente la capacidad de neutralización de los sueros de la población (de infectados previos y vacunados) contra esta variante. Una caída significativa en los títulos de NAbs a nivel poblacional actúa como una señal de alerta temprana de “escape inmunológico”, permitiendo a las autoridades anticipar un aumento en las infecciones de brecha (breakthrough infections) y ajustar las políticas de salud pública, como las campañas de refuerzo (Karki et al., 2021; WHO, 2021).

Un desafío crítico en este ámbito ha sido la variabilidad entre los ensayos de laboratorio. Diferentes métodos (PRNT, pVNT, cELISA) y la falta de estandarización en los reactivos pueden arrojar títulos de NAbs drásticamente diferentes (WHO, 2021). Para solventar esto, se ha establecido estándares internacionales. Esto permite a los laboratorios calibrar sus ensayos y reportar resultados en unidades internacionales (UI/mL) en lugar de títulos de dilución arbitrarios, un paso esencial para definir un CoP universal y armonizar la vigilancia epidemiológica global (Sette y Crotty, 2021).

Aplicación terapéutica: Inmunidad pasiva y anticuerpos monoclonales

Más allá de su rol diagnóstico y como correlato de protección, los NAbs son una poderosa herramienta terapéutica. La transferencia de NAbs de un individuo inmune a uno susceptible se conoce como inmunidad pasiva. Históricamente, esto se ha aplicado mediante el uso de plasma de convaleciente (PC), que contiene una mezcla policlonal de anticuerpos (Zhu et al., 2022).

El avance biotecnológico ha permitido aislar células B individuales que producen un NAb de muy alta potencia y clonarlo, creando “anticuerpos monoclonales” (mAbs). Estos mAbs pueden producirse a escala industrial y administrarse como un fármaco antiviral de alta precisión. Han demostrado ser altamente eficaces en la profilaxis preexposición (ej. Palivizumab para VSR en lactantes) y como tratamiento temprano para infecciones virales como el SARS-CoV-2, Ébola y Rabia, previniendo la progresión a enfermedad grave en pacientes de alto riesgo. Sin embargo, su eficacia es vulnerable a la evolución viral, ya que una sola mutación en el epítipo de unión puede anular la eficacia de un cóctel de mAbs (García-Beltrán et al., 2021; Haynes & Burton, 2017; Marston et al., 2018).

Desafíos a la protección a largo plazo: variantes, disminución y pecado antigénico

La durabilidad de la protección mediada por NAbs enfrenta tres grandes desafíos. El primero es la *evolución viral*. Las “variantes de escape” (como Ómicron en SARS-CoV-2) poseen mutaciones en las proteínas superficiales (epítipos) que reducen la afinidad de los NAbs generados contra cepas anteriores o vacunas, disminuyendo su capacidad neutralizante (WHO, 2021).

El segundo desafío es la disminución de la inmunidad (waning immunity). Independientemente de las variantes, los títulos de NAbs en suero decaen naturalmente con el tiempo tras una infección o vacunación, siguiendo una cinética inmunológica esperada (Marston et al., 2018). Cuando los títulos caen por debajo del umbral de

protección, el individuo vuelve a ser susceptible a la infección sintomática, lo que fundamenta la necesidad de dosis de refuerzo.

El tercer desafío, más complejo, es el “pecado antigénico original” (original antigenic sin). Este fenómeno describe cómo la primera exposición a un antígeno (ej. una cepa de influenza) “imprime” una memoria inmunológica que domina las respuestas futuras. Cuando el individuo se expone a una variante de ese virus, el sistema inmune reactiva preferentemente las células B de memoria de la primera infección (respuesta anamnésica) en lugar de generar una nueva respuesta optimizada para los nuevos epítomos de la variante (Santeliz, 2022). Esto puede resultar en una producción de anticuerpos con menor afinidad neutralizante contra la nueva variante, un fenómeno clave en el reto de diseñar vacunas universales contra virus de alta variabilidad como la influenza.

CONCLUSIÓN

Los anticuerpos neutralizantes constituyen un componente esencial de la inmunidad adaptativa y un puente entre la comprensión básica de la respuesta humoral y su aplicación clínica y epidemiológica. Su cuantificación no solo refleja la competencia funcional del sistema inmunitario, sino también permite predecir la protección efectiva frente a la infección y orientar estrategias terapéuticas y preventivas de precisión. La evolución de los métodos de detección desde los ensayos clásicos con virus nativos hasta las plataformas moleculares basadas en pseudovirus o sistemas sustitutos ha permitido ampliar su alcance diagnóstico y fortalecer su valor como correlato de protección validado.

En el contexto clínico, los títulos de estos anticuerpos ofrecen información crítica para la toma de decisiones individualizadas, como la necesidad de refuerzos vacunales o la selección de terapias con anticuerpos monoclonales, mientras que en salud pública constituyen un indicador funcional para estimar la inmunidad poblacional y anticipar brotes o fenómenos de escape inmunológico. Asimismo, los avances en ingeniería de anticuerpos han impulsado el desarrollo de moléculas con mayor potencia, especificidad y duración, consolidando su papel como agentes terapéuticos de nueva generación.

Los anticuerpos neutralizantes trascienden su rol como biomarcadores serológicos para convertirse en instrumentos estratégicos de inmunovigilancia y control epidemiológico, capaces de integrar diagnóstico, prevención y tratamiento en un mismo marco conceptual. Su estandarización global, junto con el acceso equitativo a las tecnologías que los miden o emplean, será determinante para fortalecer la respuesta inmunológica colectiva frente a futuras amenazas virales.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran que no existen conflictos de interés.

REFERENCIAS

Amanat, F., & Krammer, F. (2020). SARS-CoV-2 vaccines: Status report. *Immunity*, 52(4), 583–589. <https://>

doi.org/10.1016/j.immuni.2020.03.007

- Berneck, B. S., Rockstroh, A., Fertey, J., Grunwald, T., & Ulbert, S. (2020). A recombinant Zika virus envelope protein with mutations in the conserved fusion loop leads to reduced antibody cross-reactivity upon vaccination. *Vaccines*, 8(4), 603. <https://doi.org/10.3390/vaccines8040603>
- Burton, D. R. (2023). Antiviral neutralizing antibodies: from in vitro to in vivo activity. *Nature Reviews. Immunology*, 23(11), 720–734. <https://doi.org/10.1038/s41577-023-00858-w>
- Cai, Z., Kalkeri, R., Zhu, M., Cloney-Clark, S., Haner, B., Wang, M., Osman, B., Dent, D., Feng, S. L., Longacre, Z., Glenn, G., & Plested, J. S. (2024). A Pseudovirus-Based Neutralization Assay for SARS-CoV-2 Variants: A Rapid, Cost-Effective, BSL-2-Based High-Throughput Assay Useful for Vaccine Immunogenicity Evaluation. *Microorganisms*, 12(3), 501. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12030501>
- Corti, D., Purcell, L. A., Snell, G., & Veessler, D. (2021). Tackling COVID-19 with neutralizing monoclonal antibodies. *Cell*, 184(12), 3086–3108. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.05.005>
- Earle, K. A., Ambrosino, D. M., Fiore-Gartland, A., Goldblatt, D., Siber, G. R., Dull, P., & Plotkin, S. A. (2021). Evidence for antibody as a protective correlate for COVID-19 vaccines. *Vaccine*, 39(32), 4423–4428. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.05.063>
- García-Beltrán, W. F., Lam, E. C., St Denis, K., Nitido, A. D., Garcia, Z. H., Hauser, B. M., ... & Balazs, A. B. (2021). Multiple SARS-CoV-2 variants escape neutralization by vaccine-induced humoral immunity. *Cell*, 184(9), 2372–2383.e9. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.03.013>
- Gruell, H., Vanshylla, K., Weber, T., Barnes, C. O., Kreer, C., & Klein, F. (2022). Antibody-mediated neutralization of SARS-CoV-2. *Immunity*, 55(6), 925–944. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2022.05.005>
- Halstead, S. B. (2003). Neutralization and antibody-dependent enhancement of dengue viruses. *Advances in Virus Research*, 60, 421–467. [https://doi.org/10.1016/s0065-3527\(03\)60007-x](https://doi.org/10.1016/s0065-3527(03)60007-x)
- Haynes, B. F., & Burton, D. R. (2017). Developing broadly neutralizing antibodies for HIV-1 prevention. *New England Journal of Medicine*, 377(3), 211–213. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1705353>
- Karki, R., Sharma, B. R., Tuladhar, S., Williams, E. P., Zalduondo, L., Samir, P., Zhen, M., Sundaram, B., Banoth, B., Malireddi, R., Schreiner, P., Neale, G., Vogel, P., Webby, R., Jonsson, C., & Kanneganti, T. D. (2021). Synergism of TNF- α and IFN- γ Triggers Inflammatory Cell Death, Tissue Damage, and Mortality in SARS-CoV-2 Infection and Cytokine Shock Syndromes. *Cell*, 184(1), 149–168.e17. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.11.025>
- Khoury, D. S., Cromer, D., Reynaldi, A., Schlub, T. E., Wheatley, A. K., Juno, Subbarao, K., Kent, S., Triccas, J., & Davenport, M. P. (2021). Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nature Medicine*, 27(7), 1205–1211. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01377-8>
- Klasse, P. J. (2014). Neutralization of virus infectivity by antibodies: Old problems in new perspectives. *Advances in Biology*, 2014, 157895. <https://doi.org/10.1155/2014/157895>
- Krammer, F., & Simon, V. (2020). Serology assays to manage COVID-19. *Science (New York, N.Y.)*, 368(6495), 1060–1061. <https://doi.org/10.1126/science.abc1227>
- Liu, L., Suscovich, T. J., Fortune, S. M., & Alter, G. (2018). Beyond binding: antibody effector functions in infectious diseases. *Nature Reviews. Immunology*, 18(1), 46–61. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.106>
- Liu, M., Gan, H., Liang, Z., Liu, L., Liu, Q., Mai, Y., Chen, H., Lei, B., Yu, S., Chen, H., Zheng, P., & Sun, B. (2023). Review of therapeutic mechanisms and applications based on SARS-CoV-2 neutralizing antibodies. *Frontiers in microbiology*, 14, 1122868. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1122868>
- Marston, H. D., Paules, C. I., & Fauci, A. S. (2018). Monoclonal Antibodies for Emerging Infectious Diseases - Borrowing from History. *The New England Journal of Medicine*, 378(16), 1469–1472. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1802256>
- Morens, D. M., & Fauci, A. S. (2020). Emerging pandemic diseases: How we got to COVID-19. *Cell*, 182(5),

1077–1092. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.021>

- Peissert, F., Pedotti, M., Corbellari, R., Simonelli, L., De Gasparo, R., Tamagnini, E., Plüss, L., Elsayed, A., Matasci, M., De Luca, R., Cassaniti, I., Sammartino, J., Piralla, A., Baldanti, F., Neri, D., & Varani, L. (2023). Adapting Neutralizing Antibodies to Viral Variants by Structure-Guided Affinity Maturation Using Phage Display Technology. *Global challenges* (Hoboken, NJ), 7(10), 2300088. <https://doi.org/10.1002/gch2.202300088>
- Planas, D., Saunders, N., Maes, P., Guivel-Benhassine, F., Planchais, C., Buchrieser, J., Bolland, W., Porrot, F., Staropoli, I., Lemoine, F., Péré, H., Veyer, D., Puech, J., Rodary, J., Baele, G., Dellicour, S., Raymenants, J., Gorissen, S., Geenen, C... Schwartz, O. (2022). Considerable escape of SARS-CoV-2 Omicron to antibody neutralization. *Nature*, 602(7898), 671–675. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04389-z>
- Plotkin, S. A. (2010). Correlates of protection induced by vaccination. *Clinical and Vaccine Immunology: CVI*, 17(7), 1055–1065. <https://doi.org/10.1128/CVI.00131-10>
- Santeliz J. (2022). El pecado antigénico original: un desafío para el diseño de nuevas vacunas contra el SARS-CoV-2? *Boletín Médico de Postgrado*, 38(2), 6-7. DOI: 10.5281/zenodo.6809253 ISSN: 2791-3848
- Sarker, A., Dhama, N., & Gupta, R. D. (2023). Dengue virus neutralizing antibody: a review of targets, cross-reactivity, and antibody-dependent enhancement. *Frontiers in immunology*, 14, 1200195. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1200195>
- Sette, A., & Crotty, S. (2021). Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell*, 184(4), 861–880. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.01.007>
- Stephenson, K. E., Wagh, K., Korber, B., & Barouch, D. H. (2020). Vaccines and Broadly Neutralizing Antibodies for HIV-1 Prevention. *Annual review of immunology*, 38, 673–703. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-080219-023629>
- Taubenberger, J. K., & Morens, D. M. (2008). The pathology of influenza virus infections. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 3, 499–522. <https://doi.org/10.1146/annurev.pathmechdis.3.121806.154316>
- Tan, C. W., Chia, W. N., Qin, X., Liu, P., Chen, M. I., Tiu, C., Hu, Z., Chen, V., Young, B., Sia, W., Tan, Y., Foo, R., Yi Y., Lye, D., Anderson, D., & Wang, L. F. (2020). A SARS-CoV-2 surrogate virus neutralization test based on antibody-mediated blockage of ACE2-spike protein-protein interaction. *Nature Biotechnology*, 38(9), 1073–1078. <https://doi.org/10.1038/s41587-020-0631-z>
- Van Gils, M. J., van den Blink, A. G., & Goudsmit, J. (2022). Using neutralizing antibody levels to guide clinical decisions for COVID-19. *Nature Reviews Immunology*, 22(5), 269–270. <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00713-3>
- Vatti, A., Monsalve, D. M., Pacheco, Y., Chang, C., Anaya, J. M., & Gershwin, M. E. (2017). Original antigenic sin: A comprehensive review. *Journal of autoimmunity*, 83, 12–21. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2017.04.008>
- Wang, Z., Lorenzi, J. C. C., Muecksch, F., Finkin, S., Viant, C., Gaebler, C., Cipolla, M., Hoffmann, H., Oliveira, T., Oren, D., Ramos, V., Nogueira, L., Michailidis, E., Robbiani, D., Gazumyan, A., Rice, C., Hatzioannou, T., Bieniasz, P... Nussenzweig, M. C. (2021). Enhanced SARS-CoV-2 neutralization by dimeric IgA. *Science Translational Medicine*, 13(577), eabf1555. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abf1555>
- Wölfel, R., Corman, V. M., Guggemos, W., Seilmaier, M., Zange, S., Müller, M. A., Niemeyer, D., Jones, T., Vollmar, P., Rothe, C., Hoelscher, M., Bleicker, T., Brünink, S., Schneider, J., Ehmman, R., Zwirgmaier, K., Drosten, C., & Wendtner, C. (2020). Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*, 581(7809), 465–469. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>
- World Health Organization. (2021). Neutralizing antibody assays for SARS-CoV-2: Technical brief. World Health Organization. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Seroepidemiology->

Assays-2021.1

Zhu, F., Althaus, T., Tan, C. W., Costantini, A., Chia, W. N., Van Vinh Chau, N., Tan, L., Mattiuzzo, G., Rose, N., Voiglio, E., & Wang, L. F. (2022). WHO international standard for SARS-CoV-2 antibodies to determine markers of protection. *The Lancet. Microbe*, 3(2), e81–e82. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(21\)00307-4](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00307-4)