



Pediatría

http://www.revistapediatria.org/
DOI: https://doi.org/10.14295/rp.v56i3.295



Revisión

Memoria inmunológica y reinfección por SARS-CoV-2/COVID-19

Immunological Memory and Reinfection by SARS-CoV-2/COVID-19

Angélica María Forero Ladino^a, Paola Rivadeneira Santacruz^b, Ana María Ospina Delgadob, Juan Pablo Rojas Hernández^c 

a. Pediatra, Universidad Libre Seccional Cali, Colombia. Grupo de Investigación en pediatría (GRINPED).

b. Médico general, Universidad Libre seccional Cali, Colombia.

c. Infectólogo pediatra. Magíster en Epidemiología. Docente de postgrado de Pediatría, Universidad Libre Seccional Cali. Fundación Clínica Infantil Club Noel. Cali, Colombia. Estudiante de Doctorado en Salud, Universidad del Valle, Colombia. Grupo de investigación en pediatría (GRINPED).

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido: 25 abril de 2021

Aceptado: 9 de septiembre de 2022

Editor

Alvaro León Jácome Orozco

Palabras clave:

COVID-19

Pandemia por Nuevo Coronavirus 2019

Sistema inmunológico

Inmunidad innata

Inmunidad adaptativa

R E S U M E N

Antecedentes: El síndrome respiratorio agudo severo por Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), es un tipo de coronavirus causante de la enfermedad por coronavirus (COVID-19), el cual se ha convertido en un importante problema para la salud pública mundial por la pandemia desencadenada y su alta transmisibilidad y mortalidad. Desde el inicio de la pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19, se ha generado múltiples interrogantes como la producción de memoria inmunológica y aparición de casos de reinfección por el mismo virus. **Objetivo:** Realizar una revisión acerca de las características microbiológicas, clínicas, memoria inmunológica y reinfección por SARS-CoV-2. **Conclusiones:** La infección por SARS-CoV-2 en pacientes con enfermedad leve se ha relacionado con inmunidad protectora durante tiempo limitado, lo cual podría explicar la presentación de casos de reinfección posterior al evento inicial con demostración de producción de anticuerpos tipo Inmunoglobulina G (IgG).

A B S T R A C T

Introduction: The severe acute respiratory syndrome caused by Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) is a type of coronavirus that causes the coronavirus disease (COVID-19), which has become a significant problem for global public health due to the pandemic and its high transmissibility and mortality. Since the beginning of the SARS-CoV-2 / COVID-19 pandemic, multiple questions have been generated, such as the production of immunological memory and the appearance of cases of reinfection by the same virus. **Objective:** Review the

*Autor para correspondencia. Martha Cecilia Piñeros-Fernández
Correo electrónico: martha.pineros.md@gmail.com

Keywords:

COVID-19

2019 New Coronavirus Pandemic

Immune system

Innate immunity

Adaptive immunity

microbiological and clinical characteristics, immunological memory, and reinfection by SARS-CoV-2. **Conclusions:** The infection by SARS-CoV-2 in patients with mild disease has been associated with protective immunity for a limited time, which could explain the presentation of cases of reinfection after the initial event with a demonstration of the production of Immunoglobulin G antibodies (IgG).

Introducción

A finales del año 2019, se identificaron múltiples casos de pacientes con síntomas como fiebre, mialgias, tos, dificultad para respirar que cursaban con neumonía de etiología desconocida, en la ciudad Wuhan, China (1), posteriormente en enero 2020 se realizó la identificación del virus en líquido de lavado broncoalveolar en tres pacientes con aislamiento genético del virus denominado nuevo coronavirus de 2019 (2019 n-CoV) (1-3).

Los coronavirus son un grupo de microorganismos que se descubrieron por primera vez en 1960 en cavidades nasales de pacientes que presentaban resfriado común (2), estos pertenecen a la familia *coronaviridae*, distribuidos en cuatro géneros: *alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* y *Deltacoronavirus* (3), con identificación de siete especies que pueden infectar al humano (3). SARS-CoV-2 es el séptimo coronavirus identificado, transmitido al humano por animales como murciélagos y pangolines (4). Este virus pertenece al género *betacoronavirus*, posee genoma de ARN simple, con morfología esférica y presencia de picos o "spikes" (4), su estructura comprende la nucleocapside asociado a la proteína de la nucleocapside (N) y una envoltura externa conformada por proteínas denominadas spike (S), membrana (M) y de envoltura (E), cuyas funciones comprenden la unión del virus al receptor, mantener la unión con la nucleocapside y al material genético y liberación del virus posteriormente (4,5).

Cuando el virus ingresa a las células, hay una interacción del dominio de unión al receptor (RBD) de la glicoproteína viral Spike con la enzima convertidora de angiotensina-2 (ACE2), el cual funciona como receptor del virus en las células diana (6). No obstante, la respuesta inmune se puede clasificar en dos momentos. Primero, durante la incubación y etapas que no llevan a un estado de gravedad, se da una respuesta inmune adaptativa específica, la cual se necesita para eliminar el virus y evitar la progresión a etapas severas (7).

Las células del sistema inmune adaptativo son las que predominan en la memoria inmunológica, respondiendo a la mayoría de las infecciones virales agudas (células B y T) que se unen a antígenos virales por medio de sus receptores, los cuales se van a activar, diferenciar y secretar moléculas efectoras que van a controlar la infección en curso. Una vez resuelta la infección, el 90 % de esas células efectoras van a morir y el 10 % van a persistir como células de memoria que son las que van a permanecer por un periodo de tiempo para responder a una nueva infección, generando así, memoria inmune (6).

Materiales y métodos

Se realizó una revisión de artículos en español e inglés, usando términos estandarizados, sobre las bases de datos PubMed, ScienceDirect y Medline relacionados con la enfermedad.

Discusión

Para lograr una infección y transmisión de las células, el virus interacciona entre el receptor de su proteína y ACE2 en las células huésped. Sin embargo, se ha demostrado que se han producido anticuerpos específicos en la proteína y el receptor de unión durante la primera respuesta de infección, neutralizando así el virus *in vitro* e *in vivo*. Por lo cual, esto podría contribuir a una protección de la reinfección si se expresan por las células del sistema inmune adaptativo (6).

La actividad de los linfocitos T es inusual, en tanto que no son capaces de producir efectos citotóxicos o fagocitarios, es decir, no pueden aniquilar la célula huésped infectada o el patógeno sin la ayuda de otras células inmunitarias ya que se consideran inútiles contra una infección (8). Es por esto, que las células TCD4+ de memoria van a ayudar a activar las células B de memoria específicas de patógenos y a secretar citocinas para así activar las células innatas, mientras que las células CD8+ si pueden eliminar las células infectadas por el virus SARS-CoV-2, reduciendo así la posibilidad de transmisión.

Las respuestas inmunes humorales se caracterizan por una secreción de plasmocitos de anticuerpos de baja afinidad y de corta duración, con posterior respuesta del centro germinal, produciendo células B de memoria específicas de alta afinidad y células plasmáticas secretoras de anticuerpos de larga duración, los cuales pueden ser detectables durante meses o años, dependiendo del tipo de infección (9).

Los individuos con un nivel elevado de células TCD4+ de memoria que reconozcan SARS-CoV-2 generan una respuesta inmune más rápida y potente frente a una reinfección, así mismo, como disminuye la gravedad de la enfermedad. Son las células TCD4+ foliculares de memoria, las que facilitan una respuesta mediada por anticuerpos neutralizantes de manera elevada y más rápida contra SARS-CoV-2 (10). Todo lo anterior se logra, cuando las células T de memoria CD4+ y CD8+ facilitan la inmunidad antiviral de manera localizada a nivel pulmonar y nasofaringe una vez haya pasado determinado tiempo después de la exposición vírica. Manteniendo así las CD8+ de memoria en la protección contra infecciones virales.

Ahora bien, al estar la respuesta inmune protectora alterada, el virus tendrá la capacidad tanto de diseminarse, como ser el causante de la destrucción masiva de tejidos, especialmente en órganos donde hay una elevada expresión de ACE2. En esta

etapa, la hiperactivación de las células de la respuesta inmune y la liberación de citocinas conocida también como la tormenta de citocinas, induce el daño en órganos como pulmón, intestino, riñón e incluso daño hepático, siendo esto el cuadro severo causado por SARS-CoV-2 (7).

En ausencia de memoria inmunológica, aun sobreviviendo a la exposición a un patógeno por primera vez, no es garantía que ante una segunda infección ésta será controlada, puesto que, diferentes variables pueden contribuir en el desenlace de segundas infecciones; dicho de otra forma, tanto la dosis infecciosa como la respuesta del sistema inmune, está alterada por variables como nutrición, envejecimiento, enfermedades concomitantes, entre otros factores de relevancia (11).

La apropiada respuesta adquirida incluye una adecuada respuesta Th1 con la consiguiente inducción de citotoxicidad dada por LT y NK, anticuerpos IgM que son los encargados de activar la vía clásica del complemento, al opsonizar células infectadas, produciendo complejos inmunitarios IgM SARS-CoV-2 y más adelante IgG de memoria, lo cual hace que se evite la viremia y genere protección a futuro. En caso de volver a tener contacto con el virus, la producción de IgA en mucosas evitara la adherencia de el mismo a su receptor ACE, sin embargo, se desconoce la duración y eficacia de estos procesos a largo plazo (11).

Se ha logrado estudiar que aquellas personas que desarrollen una enfermedad leve pueden obtener una memoria inmune a futuro que los puede proteger de una reinfección del SARS-CoV-2, disminuyendo así la transmisión y promoviendo la protección colectiva (11).

La memoria inmunológica propicia un aumento de probabilidad para sobrevivir a infecciones posteriores por el mismo patógeno al igual que una protección cruzada contra patógenos similares o contra nuevas cepas de un patógeno. Con relación al virus SARS-CoV-2, lo anterior aún no está claro, sin embargo, se han encontrado respuestas de células T al virus en personas no expuestas. Es improbable que la memoria inmunológica sea mecanismo adoptado por la evolución para así mejorar las poblaciones de una especie aumentando así la susceptibilidad de los individuos mayores a enfermedades infecciosas emergentes. Esta memoria resulta de un mecanismo que coopera a prolongar la vida útil de las personas (12).

Ante la pandemia actual causada por SARS-CoV-2, la comunidad científica y la industria farmacéutica desarrollaron múltiples vacunas. Las vacunas a base de ácido nucleico que incluye los vectores virales, como el ADN plasmídico (ADNp) y el ARNm, son pertinentes para las aplicaciones de respuesta inmediata, dada a la capacidad de producirse por medio de procesos de fabricación rápidos.

Posterior a la vacunación en vacunas de ácido nucleico, se simula una infección viral al expresar los antígenos de la vacuna in situ, como consecuencia de una respuesta por parte de las células T humorales y citotóxicas. Existen propiedades adyuvantes intrínsecas dadas por receptores de reconocimiento de patrones específicos (PRR) y la inducción de respuestas inmunes innatas, para la maduración de células dendríticas para la inducción de respuestas inmunes adaptativas en un futuro (13).

Las vacunas de ARNm, no inducen a la producción de partículas infecciosas y tampoco se integran al genoma de las

células huésped. Por su parte, el ARNm al transcribirse in vitro usa la célula huésped para la traducción in vivo el antígeno respectivo, y de esta manera, se imita la infección viral al provocar respuestas inmunes humorales y celulares. Este tipo de vacunas va a producir quimiocinas y citocinas como IL-2 y el factor de necrosis tumoral (TNF) (14).

Desde el inicio de la infección se han realizado múltiples estudios para evaluar el comportamiento del virus, sin embargo, aún quedan muchos interrogantes por responder, dentro de los cuales, está la preocupación de la posibilidad de reinfección. Un estudio realizado por la escuela de medicina de Mount Sinaí, revelan datos de pacientes infectados por el virus con manifestaciones leves a moderadas que desarrollaron anticuerpos IgG contra la proteína "spikes" con títulos estables durante al menos 3 meses (15).

En la literatura se han documentado varios casos reinfección por SARS-CoV-2 en diferentes partes del mundo como Hong Kong, Estados Unidos, Bélgica, Ecuador e India (16). Como el caso de un hombre de 46 años en Quito, Ecuador quien presentó síntomas y prueba de RT-PCR positiva en mayo de 2020, posteriormente en julio del mismo año, nuevamente presentó síntomas de mayor severidad con prueba de RT-PCR positiva y con la misma prueba negativa en agosto de 2020, además se realizaron pruebas cuantitativas de anticuerpos con técnica de ELISA, con resultados IgG e IgM positivos, con secuenciación del genoma, en donde el análisis filogenético reporto que la primera infección pertenecía al clado 20A, linaje B1 p9 y la segunda infección reporto clado 19B, linaje A1.1. No reportaron mutaciones compartidas y con base en estos resultados, concluyeron que las dos variantes resultaron de evoluciones distintas (17).

En Hong Kong, se presentó el caso de un hombre de 33 años quien presentó síntomas respiratorios y fiebre, con diagnóstico confirmado por RT-PCR positiva en marzo y posteriormente en agosto de 2020, se realizó una prueba de tamizaje, dando positivo nuevamente con prueba RT-PCR, en esta segunda ocasión estaba asintomático, con IgG positiva (18); respecto al análisis genómico de la primera infección, con genoma clado 19^a, linaje B.2 y la segunda infección pertenece al genoma viral clado 20^a, linaje B 1.79 (19).

En Estados Unidos se describió también el caso de un hombre de 25 años, previamente sano, quien presentó infección en abril de 2020 confirmada por RT-PCR, con posterior recuperación y 48 días después presentó nuevamente prueba RT-PCR positiva, con progresión de la enfermedad más severa, requiriendo hospitalización y soporte de oxígeno; la secuenciación del genoma viral reporto que ambos especímenes pertenecían al clado 20C y la secuenciación del genoma de la primoinfección y la reinfección diferían, con aparición de anticuerpos positivos posteriormente (21).

Según los reportes de la literatura, se han podido demostrar que la población pediátrica presenta menos afectación por la infección por SARS-CoV-2 respecto a los adultos, a con manifestaciones leves y pocos casos de enfermedad grave (21). El primer caso reportado de pacientes pediátricos con esta infección fue un niño 10 años, en la ciudad de Shenzhen, China (22), posteriormente estudios como el presentado por Guo *et al*, mediante un análisis retrospectivo de casos en niños de 0 a 14

años, se demostró que la ruta principal de contagio fue el entorno familiar. De los 341 niños ingresados al estudio, 20 (5.9 %) fueron asintomáticos, 318 (93.3 %) niños fueron diagnosticados con manifestaciones leves o moderada, 2 (0.6 %) de los niños presentaron signos de dificultad respiratoria aguda y 1 (0.3 %) presento insuficiencia respiratoria y shock (23).

Según revisiones realizadas, hasta el 81 % de los pacientes pediátricos cumple criterios de infección no complicada o leve, con síntomas como fiebre, odinofagia, anorexia, cefalea, hiposmia, tos, taquipnea (21,24). El 14 % de los niños progresa a enfermedad grave, representada por tos, cianosis, desaturación, signos de dificultad respiratoria, alteración del estado de conciencia, trastornos de coagulación, afectación miocárdica, alteración gastrointestinal, falla renal (12,18) semi-common, and common 5-mer peptides using bioinformatics tools to analyze the UniProtKB database. Experimental observations indicated that rare and semi-common 5-mers generated stronger cellular responses in comparison with common-occurring sequences. We hypothesized that the biological process responsible for this enhanced immunogenicity could be used to positively modulate immune responses with potential application for vaccine development. Initially, twelve rare 5-mers, 9-mers, and 13-mers were incorporated in frame at the end of an H5N1 hemagglutinin (HA) y el 5 % terminan en estado crítico dado por Síndrome de Distres Respiratorio Agudo (SDRA), insuficiencia respiratoria, falla multiorgánica o encefalopatía (21,25).

El diagnóstico y tratamiento temprano es necesario para prevenir la progresión de la enfermedad y complicaciones (26). Hasta el momento no hay evidencia clínica suficiente para indicar un tratamiento específico para la infección por SARS-CoV-2, sin embargo, se cuenta con datos clínicos que se utilizan para realizar recomendaciones para pacientes con sospecha o infección confirmada (18). La mayoría de los pacientes pediátricos expresan manifestaciones leves, con buen pronóstico y resolución de 1 a 2 semanas después del inicio de la enfermedad (27).

Conclusión

Los individuos recuperados desarrollaran anticuerpos IgG específicos contra SARS-CoV-2 y plasma neutralizante, así como las células B y T de memoria específicas del virus que no solo persistieron, sino que en algunos casos aumentaron numéricamente después de la aparición de los síntomas en un aproximado de 3 meses.

Los linfocitos de memoria específicos para SARS-CoV-2 tienen características asociadas con una potente inmunidad antiviral: las células T de memoria secretaron IFN- γ y se expandieron al reencontrarse con el antígeno, mientras que las células B de memoria expresaron receptores capaces de neutralizar el virus cuando se expresaron como anticuerpos. Lo anterior demuestra que dicha infección con presentación clínica leve provoca linfocitos de memoria que persisten y muestran características funcionales asociadas con la inmunidad protectora antiviral.

En el momento se continúan realizando estudios de investigación acerca de este tema, se podría considerar que tanto la

memoria inmunológica celular como humoral contra SARS CoV2/COVID 19, ya sea al enfermarse o al vacunarse, ocasiona una protección temporal y esta última impacta de manera importante en la prevención de infecciones leves como severas.

REFERENCIAS

- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727–33.
- Ramiro-mendoza MS. Epidemiología del SARS-CoV-2. *Acta Pediatr Mex.* 2020;41(Supl 1):8–14.
- Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol.* 2020;92(January):418–23.
- Pastrian-Soto G. Bases Genéticas y Moleculares del COVID-19 (SARS-CoV-2). Mecanismos de Patogénesis y de Respuesta Inmune. *Int J Odontostomatol.* 2020;14(3):331–7.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020 Apr;181(2):271–280.e8.
- Rodda LB, Netland J, Shehata L, Pruner KB, Morawski PA, Thouvenel C, et al. Functional SARS-CoV-2-specific immune memory persists after mild COVID-19. *Cell.* 2020;(November):1–56.
- Morris A, Wells A, Wheeler SE. Assessing Immune Response to SARS-CoV-2 Infection. *Immuno Target Ther.* 2020;9:111–4.
- Biron CA. More things in heaven and earth: Defining innate and adaptive immunity. *Nat Immunol.* 2010;11(12):1080–2.
- Slifka MK, Ahmed R. Long-term antibody production is sustained by antibody-secreting cells in the bone marrow following acute viral infection. In: *Annals of the New York Academy of Sciences.* Blackwell Publishing Inc.; 1996. p. 166–76.
- Sette A, Crotty S. Pre-existing immunity to SARS-CoV-2: the knowns and unknowns. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(8):457–8.
- Ortega E. Is Immunological Memory a Burden in Times of COVID-19? Vol. 41, *Trends in Immunology.* 2020.
- López Pérez GT, Ramírez Sandoval M de LP, Torres Altamirano MS. Participantes de la respuesta inmunológica ante la infección por SARS-CoV-2. *Alergia, Asma e Inmunol Pediátricas.* 2020;29(1):5–15.
- Lurie N, Saville M, Hatchett R, Halton J. Developing Covid-19 Vaccines at Pandemic Speed. *N Engl J Med.* 2020 May;382(21):1969–73.
- Patel A, Dong JC, Trost B, Richardson JS, Tohme S, Babiuk S, et al. Pentamers not found in the universal proteome can enhance antigen specific immune responses and adjuvant vaccines. *Plos One.* 2012;7(8):1–12.
- Wajnberg A, Amanat F, Firpo A, Altman D, Bailey M, Mansour M, et al. Title: SARS-CoV-2 infection induces robust, neutralizing antibody responses that are stable for at least three months. 2020.
- Rodriguez-morales AJ, Cardona-ospina JA, Villamil-gómez WE. Should we concern about reinfection in COVID-19? 2020;25(2):77–8.
- Prado B, Becerra M, Guadalupe JJ, Barragan V. A case of SARS-CoV-2 reinfection in Ecuador. *Lancet Infect Dis.* 2020;2(20):30910.
- Yagleiry J, Rodríguez M, Merchán JT, García EO, Elena L, Binaghi C, et al. Tratamiento para COVID 19. *Rev Latinoam Infectología Pediátrica.* 2020;33:42–51.

19. KK-W, Hung IF-N, Ip JD, Chu AW-H, Chan W-M, Tam AR et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Re-infection by a Phylogenetically Distinct Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Strain Confirmed by Whole Genome Sequencing. *Clin Infect Dis.* 2020;1–6.
20. Iwasaki A. What reinfections mean for COVID-19. *Lancet Infect Dis.* 2020;2(20):19–20.
21. Julieta K, Domínguez R, Gabriela E, Rodríguez S, Mejía WM, Jiménez AO, et al. *Infectología Pediátrica. Rev Latinoam Infectología Pediátrica.* 2020;33:10–32.
22. Guo CX, He L, Yin JY, Meng XG, Tan W, Yang GP, et al. Epidemiological and clinical features of pediatric COVID-19. *BMC Med.* 2020;18(1):1–7.
23. Chams N, Chams S, Badran R, Shams A, Araji A, Raad M, et al. COVID-19 : A Multidisciplinary Review. *Front Public Heal.* 2020;8(July):1–20.
24. Bagheri SH, Asghari A, Farhadi M, Shamshiri AR, Kabir A, Kamrava SK, et al. Coincidence of COVID-19 epidemic and olfactory dysfunction outbreak in Iran. *Med J Islam Repub Iran.* 2020;34(1):1–7.
25. Asociación-Española-de-Pediatría-(AEP). Documento de manejo clínico del paciente pediátrico con infección por SARS-CoV-2. *Manejo clínico del Minist Sanid Español.* 2020;53(9):1689–99.
26. Iveth M, González R, Elena L, Binaghi C, Chávez MS. *Infectología Pediátrica Diagnostic methods. Rev Latinoam Infectología Pediátrica.* 2020;33:33–41.
27. Consenso C, Humberto C, Trujillo S, Eduardo R, Quiroga R, Rodríguez AJ, et al. Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS CoV 2/COVID 19 en establecimiento de atención de la salud. *Infectio.* 2020;1–24.