

Aspectos inmunológicos relacionados con la reinfección por SARS-CoV-2
Immunological aspects related to re-infection by SARS-CoV-2

<https://doi.org/10.37135/ee.04.10.09>

Autores:

Fausto Vinicio Maldonado Coronel^{1,2} - <https://orcid.org/0000-0002-2880-7661>

Daniel Andrés Montero Farías² - <https://orcid.org/0000-0002-2232-9312>

Edwin Danilo Salao Pérez³ - <https://orcid.org/0000-0002-6624-4097>

María del Pilar Haro Chávez⁴ - <https://orcid.org/0000-0003-1998-812X>

¹Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Riobamba, Ecuador

²Hospital General IESS Riobamba, Ecuador

³Hospital Enrique Garcés, Quito, Ecuador

⁴Hospital SOLCA Chimborazo, Riobamba, Ecuador

Autor de correspondencia: Fausto Vinicio Maldonado Coronel, email: faustmc@hotmail.com, faustomaldonado17@gmail.com, teléfono: 09983002331, Hospital General IESS Riobamba, Chimborazo, Ecuador.

RESUMEN

A finales de 2019 una nueva cepa de coronavirus (SARS-CoV-2) ocasiona una notable crisis mundial. Los esfuerzos del personal sanitario se han centrado en conocer la novel enfermedad y buscar la manera de frenar las curvas de contagio para en un futuro contar con inmunidad por vacunas. La inmunidad ante la primoinfección mediada por Linfocitos B ha reportado pérdida de inmunoglobulinas en cuestión de semanas. Estas características en el genotipo de la enfermedad abren la posibilidad de reinfección por cepas distintas. Contados reportes a nivel mundial describen reinfección, los que tuvieron curso clínico leve al determinar algún factor protector luego de la primoinfección. La real posibilidad de volver a enfermarse por COVID-19 enciende las alarmas sobre la respuesta en el control de la pandemia, con las vacunas que están cerca de expenderse y representa un nuevo campo de estudio en la presente emergencia sanitaria.

Palabras clave: SARS-CoV-2, COVID-19, trastornos inmunitarios.

ABSTRACT

At the end of 2019, a new strain of coronavirus (SARS-CoV-2) causes a notable global crisis. The efforts of health personnel have focused on learning about the novel disease and finding a way to slow down the contagion curves to have immunity from vaccines in the future. Immunity to primary B lymphocyte-mediated infection has reported loss of immunoglobulins in a matter of weeks. These characteristics in the genotype of the disease open the possibility of reinfection by different strains. Counted reports worldwide describe reinfection, which had a mild clinical course when determining some protective factor after the primary infection. The real possibility of getting sick again from COVID-19 raises the alarms about the response in the control of the pandemic, with the vaccines that are close to being distributed and represents a new field of study in the current health emergency.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, Immune Disorders.

INTRODUCCIÓN

Tras el brote de la enfermedad por un nuevo coronavirus (SARS-CoV-2) que se produjo en Wuhan, una ciudad de la provincia de Hubei, en China, se ha registrado una rápida propagación a escala comunitaria, regional e internacional, con un aumento exponencial del número de casos y muertes. El objetivo de este artículo fue realizar una revisión bibliográfica sobre las reinfecciones por SARS-CoV-2. El 30 de enero del 2020, el Director General de la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró que el brote de COVID-19 significaba una emergencia de salud pública de importancia internacional de conformidad con el Reglamento Sanitario Internacional que data de 2005. El primer caso en América del Norte se confirmó en Estados Unidos el 20 de enero de 2020, y Brasil notificó su inicial en América Latina y el Caribe el 26 de febrero de 2020. Desde entonces, la COVID-19 se ha propagado a los 54 países que conforman el continente americano.⁽¹⁾

Según el informe del 11 de octubre de 2020 de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), se han notificado a nivel global 37'227.688 casos de COVID-19, incluidas 1'072.414 defunciones. América concentra el 49% del total de casos y el 55% de las defunciones acumuladas a nivel mundial: 17'912.705 casos con 590.925 muertes.^(2,3)

Colombia ocupa el tercer lugar con más número de casos y Brasil ostenta el 25.5% de las muertes en nuestra región.⁽²⁾ Ecuador, para la misma fecha reporta 146.828 casos, 12.188 muertes y 120.511 casos recuperados, y se sitúa en el noveno lugar con mayor cantidad de casos en las Américas, sin embargo, presenta una alta mortalidad CFR (Case Fatality Rate) de un 8.3%, ubicándose solo detrás de México que reportó un 10.3%.⁽²⁾

Con respecto a la distribución por grupo etario el 59,5% tiene una edad entre 20 y 50 años, 21% entre 50 a 65 años; y es más frecuente en hombres con el 53.2%.⁽³⁾

El conocimiento generado a partir de la crisis se ha transformado según la evolución de la enfermedad tanto en los métodos diagnósticos como en el nulo arsenal terapéutico. Los esfuerzos se han centrado en medidas epidemiológicas en función de disminuir las curvas de contagio, orientadas al confinamiento y prevención mediante campañas masivas sobre lavado de manos, distanciamiento social, mascarilla y aislamiento de casos y sospechosos en caso de ser positivo o haber tenido contacto directo con un positivo en promedio de 14 días.⁽⁴⁾

Los datos disponibles indican que las personas con COVID-19 leve a moderado tienen posibilidad de contagiar por un periodo no mayor a 10 días después del inicio de los síntomas. Este tiempo puede extenderse en personas con enfermedad crítica o inmunocomprometidos.⁽⁵⁾

Para la mayoría de las personas que cursan COVID-19, el aislamiento se puede suspender 10 días después del inicio de los síntomas o posterior a 24 horas de normopirexia, sin el uso de medicamentos para reducir la fiebre.⁽⁵⁾

En tanto, para los asintomáticos el aislamiento se puede suspender 10 días después de la fecha de su primera prueba RT-PCR positiva para ARN del SARS-CoV-2.⁽⁵⁾

De esta manera, las indicaciones de aislamiento en pacientes enfermos por SARS-CoV-2 han evolucionado a un contexto clínico, dejando fuera las decisiones en este aspecto tomadas con pruebas tanto moleculares como serológicas.

Los Centros de Corea para el Control y la Prevención de Enfermedades (KCDC, por sus siglas en inglés) informaron una de las series de casos más grandes de COVID-19 re-positivo, al llevar a cabo una extensa investigación epidemiológica que incluyeron 285 de estos casos y 790 contactos. Durante su cribado de rutina en pacientes asintomáticos, los KCDC informaron una alta detección de casos re-positivos del 44,7% (126 de 284) entre los pacientes asintomáticos.⁽⁶⁾

De forma similar, el Estudio Colaborativo de Recurrencias por COVID (COCOREC) tuvo como objetivo resumir los datos clínicos y virológicos de pacientes que presentaban un segundo episodio de COVID-19, al menos 21 días después del primer cuadro y tras un intervalo sin síntomas. Los casos se recogieron retrospectivamente a un nivel de observación multicéntrico a través de la reunión del grupo de estudio francés Colaboración clínica por COVID-19 (COCLICO).⁽⁷⁾

Las recurrencias de COVID-19 deben diferenciarse de las complicaciones secundarias como la embolia pulmonar o la sobreinfección, o la persistencia de restos de ARN viral que pueden detectarse en muestras respiratorias hasta 6 semanas después del inicio de los síntomas en

pacientes clínicamente curados. Los factores inmunosupresores, como los fármacos o las afecciones patológicas, podrían contribuir a deteriorar la eliminación viral y favorecer la reactivación del SARS-CoV-2.⁽⁷⁾

Se reportó un caso en el que una paciente en estado de gestación con sintomatología leve dio positivo a infección por SARS-CoV-2, por reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa nasofaríngea (RT-PCR). La cual permaneció detectable 34 días después del parto y 104 días desde su prueba positiva inicial, ya que en las mujeres embarazadas puede producirse una diseminación prolongada del ARN y más que una enfermedad aguda representaría una enfermedad remota.⁽⁸⁾

Además, han surgido informes de diseminación prolongada en pacientes con un máximo de 83 días, y es más común en hombres con comorbilidades e infecciones severas.⁽⁸⁾

Se realizó un estudio cohorte retrospectivo en la provincia de Zhejiang, China, para evaluar las diferentes cargas virales durante la progresión de la enfermedad donde participaron 96 casos con infección por SARS-CoV-2 confirmada por laboratorio: 22 con enfermedad leve y 74 con enfermedad grave, midiendo ARN viral en muestras respiratorias, de heces, suero y orina. Se encontró que la duración de SARS-CoV-2 es mayor en muestras de heces que en muestras respiratorias y de suero de manera significativa. También compararon pacientes con enfermedad leve y grave mostrando en las muestras respiratorias una duración mayor además de carga viral más alta y aclaramiento lento posterior.⁽⁹⁾

Existe una gran incertidumbre sobre si las respuestas inmunitarias adaptativas al SARS-CoV-2 son protectoras o patógenas, o si ambos escenarios pueden ocurrir dependiendo del momento, la composición o la magnitud de la respuesta inmunitaria adaptativa.⁽¹⁰⁾

Si bien la mayoría de los datos existentes en torno a la posibilidad de reinfección por SARS-CoV-2 son de observación, un trabajo reciente en un modelo animal sugiere que los monos macacos reexpuestos con la misma cepa de SARS-CoV-2, después de la recuperación de la infección inicial no demuestran ninguna evidencia clínica, radiográfica o evidencia histopatológica de enfermedad recurrente.⁽¹¹⁾

Aunque los datos sobre la vacunación esperan resultados de los ensayos, los primeros datos de pacientes con COVID-19 que se han recuperado son prometedores. Se detectaron linfocitos T (CD4+) de memoria y células T (CD8+) en el 100% y el 70% de los pacientes que se recuperaron, respectivamente.⁽⁷⁾

Se han registrado más de 100 vacunas en proceso de evaluación preclínica y alrededor de diez vacunas aptas para evaluación clínica y aunque hasta el momento no contemos con una vacuna aprobada tenemos trabajos muy prometedores. Entre las estrategias usadas se encuentran vacunas con proteínas recombinantes, vacunas de vectores virales, inactivas o basadas en ácidos nucleicos. Se ha dedicado un gran esfuerzo para el desarrollo de una vacuna sin precedentes en lo que corresponde a escala y velocidad, con el fin de lograr una inmunidad efectiva, la cual se espera lograr lo más pronto posible.⁽¹²⁾

Vacuna de subunidad de proteínas

Una vacuna de subunidad es aquella que se basa en péptidos sintéticos o proteínas antigénicas recombinantes, necesarias para vigorizar la respuesta inmunitaria protectora y/o terapéutica de larga duración. Sin embargo, la vacuna de subunidad exhibe baja inmunogenicidad y requiere un soporte auxiliar de un adyuvante para potenciar las respuestas inmunes inducidas por la vacuna.⁽⁴⁾

Vacuna de ARNm

El ARNm es una plataforma emergente, no infecciosa y no integradora con casi ningún riesgo potencial de mutagénesis insercional. Actualmente, se están estudiando el ARN no replicante y los ARN autorreplicantes derivados de virus. La inmunogenicidad del ARNm se puede minimizar y se pueden realizar alteraciones para aumentar la estabilidad de estas vacunas.⁽¹³⁾

Vacunas de ADN

Las células transfectadas expresan el transgén que proporciona un suministro constante de proteínas específicas del transgén que es bastante similar al virus vivo. Además, el material antigénico es endocitosado por las células dendríticas inmaduras que, en última instancia, presentan el antígeno a las células T CD4 + y CD8 + en asociación con los antígenos MHC 2 y MHC 1 en la superficie celular, estimulando así respuestas inmunitarias humorales eficaces y mediadas por células.⁽¹³⁾

Vacunas vectorizadas virales

Una vacuna basada en vectores virales es una solución profiláctica prometedora contra un patógeno. Estas vacunas son altamente específicas en la entrega de genes a las células diana, altamente eficientes en la transducción de genes e inducen eficientemente la respuesta inmune.⁽¹³⁾

La vacuna desarrollada en Rusia, basada en vectores adenovirales, fue registrada por el Ministerio de Salud de la Federación Rusa el 11 de agosto de 2020, convirtiéndose, de este modo, en la primera vacuna contra el SARS-CoV-2 en llegar al mercado.⁽¹⁴⁾

Esta vacuna utiliza un vector que carece del gen de reproducción y se lo utiliza para transportar material genético; en el caso del SARS-CoV-2 su vector (AD26) contiene el gen de la proteína S, ingresa en la célula y en respuesta genera inmunidad en la primera vacunación. Luego de 21 días se realiza la segunda vacunación con otro vector (AD5) que estimula una respuesta inmunitaria y potencia la inmunidad a largo plazo.⁽¹⁴⁾

Entre todo este arsenal de avances en la comprensión de la enfermedad, los ensayos en curso sobre la inminente vacuna, y la carrera contra el tiempo aparece el gran temor de los reportes de reinfección.

DESARROLLO

Análisis genómico del SARS-CoV-2

Con la información disponible actualmente, más los análisis genéticos poblacionales de 103 genomas del SARS-CoV-2, se revela que este virus ha evolucionado en dos tipos principales (designados L y S), definidos por dos single nucleotide polymorphism (SNP) diferentes. El tipo L (70%) es más frecuente y agresivo que el tipo S (30%).⁽¹⁵⁾

Respuesta inmunológica

Los tipos de respuestas generadas por los linfocitos T son: Linfocitos T helper (CD4+), que organizan la respuesta adaptativa activando a los linfocitos B en la producción de anticuerpos y linfocitos T citotóxicos (CD8+) que son esenciales para eliminar a las células infectadas por el virus.⁽¹⁶⁾

Respecto a los anticuerpos producidos por los linfocitos B, la inmunoglobulina M (IgM) se produce cuando la infección es reciente, mientras que la inmunoglobulina G (IgG) se produce en etapas más tardías. El SARS-CoV-2 induce producción de IgG contra la proteína (N), la que puede ser detectada en el suero a los 14 días después del inicio de la enfermedad.⁽¹⁶⁾

Los resultados de un estudio con 128 casos mostraron que el número y función de los linfocitos T citotóxicos (CD8+) fueron mayores que las respuestas de los linfocitos T helper (CD4+). Igual el análisis unicelular de líquido de lavado broncoalveolar (BALF) de pacientes con COVID-19

reveló expansiones clonales de linfocitos T (CD8+) en pacientes leves, pero no graves, lo que sugiere que la presencia de las respuestas adaptativas de los linfocitos T pueden ser protectoras en la infección por SARS-CoV-2.⁽¹⁷⁾

En el caso de la infección primaria por virus, normalmente se necesitan entre 7 y 10 días para que las respuestas inmunitarias adaptativas de los linfocitos T se preparen y expandan para controlar el virus. Esto coincide con el período típico de tiempo en el que los pacientes con COVID-19 se recuperan o desarrollan una enfermedad grave.⁽¹⁷⁾

Deeks y cols. realizaron una revisión de 38 estudios que demostraron que la sensibilidad de las pruebas de anticuerpos IgG, IgM, IgA, anticuerpos totales e IgG / IgM era baja durante la primera semana desde el inicio de los síntomas (< 30,1%), aumentando en la segunda semana y alcanzando sus valores más altos en la tercera semana. La combinación de IgG / IgM tuvo una sensibilidad de 30,1% (IC del 95%: 21,4 a 40,7) durante 1 a 7 días, 72,2% (IC del 95%: 63,5 a 79,5) durante 8 a 14 días, 91,4% (IC del 95%: 87,0 a 94,4) durante 15 a 21 días. No existen estudios suficientes para estimar la sensibilidad de las pruebas más allá de los 35 días posteriores al inicio de los síntomas.⁽¹⁸⁾

Por lo tanto, puede haber un papel en el uso de pruebas de anticuerpos en COVID-19 en pacientes con RT-PCR negativa, pero con fuerte sospecha que han pasado más de dos semanas desde la aparición de los síntomas.⁽¹⁸⁾

Memoria inmunológica

La memoria inmunológica está mediada predominantemente por células del sistema inmunológico adaptativo. En respuesta a la mayoría de las infecciones virales agudas, las células B y T que pueden unirse a antígenos virales a través de sus receptores de antígenos se activan, expanden, diferencian y comienzan a secretar moléculas efectoras para ayudar a controlar la infección.⁽¹⁹⁾

Tras la resolución de la infección, aproximadamente el 90% de estas “células efectoras” específicas del virus mueren, mientras que el 10% persiste como células de “memoria” de larga duración.⁽¹⁹⁾

Las células de memoria inmunitaria pueden producir un suministro continuo de moléculas efectoras, como se observa en las células plasmáticas secretoras de anticuerpos de larga duración (LLPC). En la mayoría de los casos, sin embargo, los linfocitos de memoria inactiva están estratégicamente posicionados para reactivarse rápidamente en respuesta a la reinfección y ejecutar programas efectorales impresos en ellos durante la respuesta primaria. Tras la reinfección, los linfocitos B de memoria específicos de patógenos (MBCS) que expresan receptores asociados

con experiencia al antígeno y el factor de transcripción T-bet rápidamente proliferan y se diferencian en IgG + plasmoblastos (PBS) secretora de anticuerpos IgG +.⁽¹⁹⁾

Las células T (CD4+) de memoria que expresan T-bet reactivado proliferan, “ayudan” a activar las MBC y secretan citocinas (incluido el interferón gamma IFN γ) para activar las células innatas. Mientras tanto, las células T CD8 + de memoria pueden matar las células infectadas por virus directamente mediante la liberación de moléculas citolíticas.⁽¹⁹⁾

Estas poblaciones de memoria específicas de virus mejoradas cuantitativa y cualitativamente se coordinan para eliminar rápidamente el virus, previniendo así enfermedades y reduciendo la posibilidad de transmisión.

Para infectar las células y propagarse, el SARS-CoV-2 se basa en la interacción entre el dominio receptor-obligatorio (RBD) de su proteína de spike (S) y la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) en las células huésped.⁽¹⁹⁾

Múltiples estudios han demostrado que la mayoría de los individuos infectados con SARS-CoV-2 produjeron anticuerpos S- y RBD-específicos durante la respuesta primaria, y los anticuerpos monoclonales RBD-específicos pueden neutralizar el virus *in vitro* e *in vivo*. Por lo tanto, los anticuerpos específicos de RBD probablemente contribuirían a la protección contra la reinfección si se expresan por LLPC o MBC.⁽¹⁹⁾

Por lo tanto, es fundamental distinguir la primera ola de anticuerpos derivados de PB decrecientes de la ola posterior de anticuerpos derivados de LLPC persistentes que pueden neutralizar infecciones posteriores, potencialmente de por vida.

Disregulación en la respuesta inmune

En una cohorte de 452 pacientes con COVID-19 confirmado en un laboratorio de Wuhan, China, el aumento de NLR (neutrophil-lymphocyte-ratio), que es un recuento de neutrófilos en aumento y un recuento de linfocitos en descenso durante la fase severa y la linfopenia T, en particular la disminución de los linfocitos T (CD4+), fue común entre los pacientes con COVID-19 y más evidentes en los casos graves, pero no hubo ningún cambio significativo en la cantidad de linfocitos T (CD8+) y linfocitos B.^(4,7) Es posible que la linfopenia periférica observada en pacientes con COVID-19 refleje el reclutamiento de linfocitos al tracto respiratorio o la adhesión al endotelio vascular respiratorio inflamado.⁽⁷⁾

En este estudio de laboratorio, los niveles elevados de citocinas séricas, quimiocinas y aumento de NLR en pacientes infectados se relacionaron con la gravedad de la enfermedad y con resulta-

dos adversos, lo que sugiere un posible papel de las respuestas hiperinflamatorias en la patogénesis de COVID-19; esta inflamación excesiva puede causar incluso la muerte.⁽²⁰⁾

Se ha demostrado que los linfocitos T, especialmente las (CD4+) y los (CD8+), desempeñan un papel importante en el debilitamiento o amortiguación de la hiperactividad de las respuestas inmunes durante la infección viral.⁽⁴⁾ Sin embargo, la hiperactivación o hipoactivación de las células T, o el sesgo hacia un estado de diferenciación ineficaz (por ejemplo, células TH17, linfocitos T agotadas o linfocitos T diferenciados terminalmente), podrían no ser óptimas en algunos pacientes con COVID-19.⁽⁷⁾

La carga viral podría tener un impacto importante en la magnitud y la calidad de la respuesta de las células T, y los estudios futuros que cuantifiquen la replicación del virus deberían proporcionar un contexto para comprender la evolución de las respuestas de las células T durante la infección por SARS-CoV-2.⁽⁷⁾

Reporte de casos de reinfección

En varios países se han reportado casos de posible reinfección, en muchos de ellos no se conoce claramente si la PCR permaneció positiva por un largo periodo o fue una verdadera reinfección. El primero fue un varón de 33 años residente en Hong Kong, sin antecedentes. Durante el primer episodio presentó tos, esputo, dolor de garganta, fiebre y dolor de cabeza durante 3 días; fue hospitalizado y se confirma diagnóstico con muestras orofaríngeas. Fue dado de alta en abril de 2020 después de 2 muestras de RT-PCR negativos con diferencia de 24 horas.⁽³⁾

Durante el segundo episodio asintomático de COVID-19, el paciente regresó a Hong Kong desde España a través del Reino Unido y dio positivo por RT-PCR de SARS-CoV-2 en muestra orofaríngea, en el aeropuerto de Hong Kong el 15 de agosto de 2020. Fue hospitalizado y permaneció asintomático, afebril, y saturación al aire ambiente de 98%. Las radiografías de tórax seriadas no revelaron anomalías. No se le administró tratamiento antivírico. Mostró IgG contra la nucleoproteína SARS-CoV-2 positiva el día 5 después la hospitalización.⁽²¹⁾

El segundo proviene del estado de Nevada, USA, un caso de un varón inmunocompetente de 25 años con síntomas similares al COVID-19 de dolor de garganta, tos, dolor de cabeza y náuseas que dio positivo en SARS-CoV-2 el 18 de abril de 2020, 24 días después del inicio de los síntomas. El paciente fue aislado y sus síntomas desaparecieron nueve días después de la prueba. Dio negativo dos veces en las semanas posteriores a la resolución de los síntomas y se sintió bien hasta el 31 de mayo de 2020, presentó además de los síntomas anteriores, fiebre y diarrea, 5 días después los síntomas empeoraron junto con hipoxia y dificultad para respirar, lo que lo llevó a ser hospitalizado y a recibir oxígeno. Una radiografía de tórax realizada en ese momento indicó

neumonía viral o atípica y la RT-PCR fue positiva para SARS-CoV-2. Durante el segundo episodio, el paciente fue reactivo para IgG / IgM para SARS-CoV-2. Se encontró que las secuencias de SARS-CoV-2 determinadas a partir de ambos episodios se agrupaban en el mismo clado, pero con siete diferencias de nucleótidos entre ellas.⁽²²⁾

El tercer caso ocurrió en Bélgica en una mujer de 51 años inmunocompetente que presentó dolor de cabeza, fiebre, mialgia, tos, dolor torácico, disnea y anosmia a su médico de cabecera el 9 de marzo de 2020. Tomó una dosis diaria de corticosteroides orales para el asma. Un frotis nasofaríngeo fue positivo para SARS-CoV-2 con un valor de Ct de 25,6. La paciente se aisló en casa y refirió síntomas persistentes durante casi cinco semanas. Tres meses (10 de junio de 2020) después de sus síntomas iniciales, presentó dolor de cabeza, tos, fatiga y rinitis. Su frotis nasofaríngeo fue nuevamente positivo para SARS-CoV-2 (valor Ct 32,6). Los síntomas duraron una semana y se resolvieron nuevamente sin hospitalización. La secuenciación completa del genoma mostró 11 diferencias entre los aislados de los dos episodios.⁽²²⁾

El cuarto caso se reportó en Ecuador: varón inmunocompetente de 46 años que se presentó el 12 de mayo de 2020 tras tres días de cefalea y somnolencia. A los 11 días posteriores al inicio de los síntomas, un frotis orofaríngeo fue positivo para SARS-CoV-2. Una PCR repetida el 3 de junio de 2020 fue negativa. En julio de 2020 el paciente informó haber tenido contacto cercano con un familiar que luego fue diagnosticado con COVID-19. Dos días después de este contacto, el 20 de julio de 2020 presentó síntomas, entre ellos dificultad para respirar. El 22 de julio de 2020 otra muestra orofaríngea dio positiva para SARS-CoV-2, una prueba de anticuerpos el 18 de agosto durante el segundo episodio fue positiva para IgG e IgM. La secuenciación del genoma y el análisis filogenético mostraron que los episodios de infección pertenecían a diferentes clados con nueve diferencias variantes.⁽²²⁾

Los dos últimos casos se reportaron en la India, ambos en trabajadores sanitarios inmunocompetentes asignados a la unidad COVID-19. El paciente I1, un hombre de 25 años resultó positivo por PCR el 5 de mayo de 2020 (Ct: 36) durante la vigilancia de rutina de los trabajadores de salud. Estuvo asintomático pero aislado según la política institucional hasta que se convirtió en PCR negativo. Continuó trabajando a partir de entonces y el 17 de agosto se encontró de nuevo positivo en la PCR (Ct 16,6). El paciente fue nuevamente aislado y permaneció asintomático durante el segundo episodio. La secuenciación de muestras de ambos episodios se realizó junto con el análisis genómico; el primer y segundo episodios revelaron nueve diferencias variantes.⁽²²⁾

El otro caso, una mujer de 28 años, resultó positiva por PCR el 17 de mayo de 2020, también durante la vigilancia de rutina de los trabajadores de salud. Estaba asintomática pero aislada según la política institucional hasta que se convirtió en PCR negativa. Continuó trabajando a

partir de entonces y el 5 de septiembre se encontró de nuevo positiva a la PCR. La secuenciación de muestras de ambos episodios se realizó junto con el análisis genómico; el primer y segundo episodios revelaron 10 diferentes variantes.⁽²²⁾

Definición de reinfección

- Primero, el análisis del genoma completo mostró que las cepas de SARS-CoV-2 del primer y segundo episodio pertenecen a diferentes clados/linajes; lo que sugiere diferentes cepas.⁽²¹⁾
- En segundo lugar, se presenta reactantes inflamatorios elevados en el segundo episodio más carga viral alta con disminución gradual y seroconversión a IgG de SARS-CoV-2 durante el segundo episodio, lo que sugiere infección aguda.⁽²¹⁾
- En tercer lugar, hubo un intervalo en promedio mayor de 90 días entre el primer y segundo episodio. Estudios anteriores han demostrado que el ARN viral es indetectable un mes después de la aparición de los síntomas en la mayoría de los pacientes. Se han notificado casos de diseminación viral prolongada durante más de un mes, pero son raros.⁽²¹⁾

Posibles causas de la reinfección

- Reactivación del virus: Guangming y cols. sugieren la posibilidad de reactivación viral y propuso tres categorías de factores de riesgo: estado de inmunidad del huésped, factores virológicos, tipo y grado de inmunosupresión. Otro estudio sugirió que algunos pacientes podrían ser portadores del virus después de la recuperación. Además, Jiajun et al. encontraron que la mayoría de los casos investigados eran asintomáticos y con baja carga viral. Por lo tanto, atribuyeron este fenómeno a una carga viral baja en lugar de a la reactivación del SARS-CoV-2.⁽²³⁾
- Nueva infección con la misma cepa: esta hipótesis parece injustificada porque todos los pacientes investigados fueron puestos en cuarentena en casa y no estuvieron expuestos ni en contacto con casos confirmados, como se indicó en un estudio anterior.⁽²³⁾
- Nueva infección con otra cepa: alguna evidencia sugiere que el virus está evolucionando. Algunas cepas pueden coexistir, como las cepas europeas, norteamericanas y asiáticas, con la posibilidad de diferentes patrones de mutación.⁽²³⁾

- Infección por otros virus respiratorios: cuando un paciente vuelve a presentar síntomas después de ser dado de alta y dar negativo en las pruebas, existe la posibilidad de una nueva infección con otros tipos de influenza o especies corona. Un estudio de 93 pacientes identificó nuevas infecciones en dos casos por adenovirus (2,2%) y un caso de bocavirus (1,1%).^(10,23)

Se han descrito resultados dinámicos de RT-PCR (es decir, pruebas oscilantes positivas/negativas) en pacientes con COVID-19 con pruebas positivas que ocurrieron después de la recuperación sintomática, radiográfica y múltiples pruebas negativas. Las explicaciones alternativas propuestas más comunes a la verdadera reinfección incluyen la diseminación viral prolongada y pruebas inexactas.⁽¹¹⁾

Muchos virus demuestran una presencia prolongada de material genético en un huésped incluso después de la eliminación del virus vivo y la resolución de los síntomas. Por tanto, la detección de material genético mediante RT-PCR sola no se correlaciona necesariamente con la infección activa o la infectividad.⁽¹¹⁾

Las pruebas inexactas o imprecisas son otra explicación alternativa a la infección recurrente. Se ha informado que la sensibilidad de la RT-PCR para el SARS-CoV-2 está entre el 66 y 80%, según el instrumento utilizado. Una RT-PCR se puede considerar positiva si se detectan objetivos genéticos sensibles, pero no se detectan objetivos específicos del SARS-CoV-2.⁽¹⁹⁾

Para investigar más a fondo el potencial de reinfección frente a la diseminación viral o un resultado de prueba falso positivo, se analiza los umbrales del ciclo de RT-PCR necesarios para amplificar un gen diana particular lo suficiente como para alcanzar un nivel de detección establecido. Cuanto mayor sea el número de ciclos necesarios para la detección de genes, menor número de copias virales estará presente en una muestra.⁽¹⁹⁾

Si bien la mayoría de las infecciones agudas dan como resultado el desarrollo de inmunidad protectora, los datos disponibles para los coronavirus humanos sugieren la posibilidad de que no se produzcan respuestas inmunes adaptativas y una inmunidad protectora sólida puede no desarrollarse.⁽¹⁰⁾

Una falla en el desarrollo de inmunidad protectora podría ocurrir debido a una respuesta de linfocitos T y/o anticuerpos de magnitud o durabilidad insuficientes, y la respuesta de anticuerpos neutralizantes depende de la respuesta de los linfocitos T (CD4+).⁽¹⁰⁾

Es muy probable que una respuesta temprana de linfocitos T (CD4+) y (CD8+) contra el SARS-CoV-2 sea protectora, pero es difícil generar una respuesta temprana debido a los

eficientes mecanismos de evasión inmune innatos del SARS-CoV-2 en humanos. La evasión inmune por SARS-CoV-2 probablemente se ve agravada por la reducción de la función o disponibilidad de las células presentadoras de antígeno de células mieloides (APC) en los ancianos. Los resultados críticos (UCI) y fatales de COVID-19 están asociados con niveles elevados de citocinas y quimiocinas inflamatorias, incluida la interleucina-6 (IL-6).⁽¹⁰⁾

Implicaciones en la salud pública

Los médicos del caso reportado sugieren que el SARS-CoV-2 puede persistir en humanos como es el caso de otros coronavirus humanos asociados con el resfriado común, incluso si los pacientes han adquirido inmunidad por infección natural o por vacunación.⁽²¹⁾

La vacunación también debe ser considerada para aquellos con un episodio de infección previa por COVID-19. Además, se deben ejecutar medidas de control epidemiológico como el uso de máscaras y distanciamiento social.⁽²¹⁾

CONCLUSIONES

- Existe en la actualidad una amplia variedad genómica del SARS-CoV-2 detallado en la literatura revisada, dividiéndose en cepas donde el tipo L puede ser más agresiva y frecuente.
- La respuesta inmunitaria observada en COVID-19 es igual a la respuesta observada en procesos infecciosos virales anteriores, mediadas principalmente por los linfocitos T (CD4+) y (CD8+) que al afectar en forma leve existe una respuesta coordinada entre estos grupos, lo que produce la disminución y eliminación de la carga viral y posterior formación de anticuerpos encargados de la memoria inmunológica de largo plazo, que se reactivan ante una posible reinfección.
- En el caso de la infección primaria por virus, normalmente se necesitan entre 7 y 10 días para que las respuestas inmunitarias adaptativas de los linfocitos T estén presentes en sangre, por lo que las pruebas de detección del virus IgG-IgM no se recomiendan antes de la semana después de la aparición de los síntomas, tiempo en el que también se espera si un paciente con SARS-CoV-2 empieza a recuperarse o desarrolla una enfermedad grave.
- Estudios demuestran el desarrollo de memoria inmunológica hasta los 35 días. Se encontró en fase de investigación posterior a este tiempo en los primeros datos de casos

o vacunas, por lo que se recomienda constante actualización de la información. Sin embargo, al existir reportes de casos en los cuales ya se confirma reinfección se debe efectuar un diagnóstico acertado con exámenes de laboratorio IgG-IgM y RT-PCR, clínicos y de imagen (TAC), así como investigar detalladamente cada caso antes de confirmar reinfección por SARS-Cov-2.

- Las diferentes teorías sobre las posibles causas de reinfección deben ser confirmadas mediante el estudio y seguimiento de casos de personas recuperadas de Covid-19, ya que al momento por ser pocos casos reportados requieren estudios epidemiológicos e inmunológicos de cada uno, al demostrarse aparentemente en casos aislados.

Conflicto de intereses: los autores declaran que no existen.

Declaración de contribución

Fausto Maldonado Coronel: planteamiento del tema, redacción y revisión final.

Daniel Montero Farías: búsqueda bibliográfica y redacción.

Edwin Salao Pérez: búsqueda bibliográfica y redacción.

María Haro Chávez: búsqueda bibliográfica y redacción.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. OPS. Informes de situación de la COVID-19. [Internet]. Washington: OPS; 2020 [citado 18 nov 2020]. Disponible en: www.paho.org/es/informes-situacion-covid-19.
2. OPS/OMS. Alerta Epidemiológica: oleadas y brotes recurrentes de COVID-19. [Internet]. Washington: OPS; 2020 [citado 18 nov 2020]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/alerta-epidemiologica-oleadas-brotes-recurrentes-covid-19#:~:text=En%20abril%20de%202020%2C%20la,la%20Regi%C3%B3n%20de%20las%20Am%C3%A9ricas>.
3. MSP. Infografía N°196. Situación Nacional por Covid-19. [Internet]. Quito: MSP; 2020 [citado 18 nov 2020]. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/el-ministerio-de-salud-publica-del-ecuador-msp-informa-situacion-coronavirus/>.
4. Gobierno de España/ Ministerio de Sanidad. Manejo en atención primaria y domiciliaria del COVID-19. Documento técnico [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2020 [actualizado 18 Jun 2020; citado 18 nov 2020]. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Manejo_primaria.pdf.

5. Centers for Disease Control and Prevention. Duration of Isolation and Precautions for Adults with COVID-19. [Internet]. USA: Centers for Disease Control and Prevention; 2020 [citado 18 nov 2020]. Disponible en: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/duration-isolation.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fcommunity%2Fstrategy-discontinue-isolation.html.
6. Chen Z, John E. T cell responses in patients with COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2020; 20(9): 529-536.
7. Batisse D, Benech N, Botelho-Nevers E, Bouiller K, Collarino R, Conrad A, et al. Clinical recurrences of COVID-19 symptoms after recovery: viral relapse, reinfection or inflammatory rebound? *J Infection* [Internet]. 2020 [citado 18 Nov 2020]; (81): 816-846. Disponible en: <https://www.journalofinfection.com/action/showPdf?pii=S0163-4453%2820%2930454-0>.
8. Molina LP, Chow SK, Nickel A, Love JE. Prolonged Detection of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) RNA in an Obstetric Patient With Antibody Seroconversion. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2020 [citado 1 Sep 2020]; 136(4): 838-841. Disponible en: https://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/2020/10000/Prolonged_Detection_of_Severe_Acute_Respiratory.30.aspx.
9. Zheng S, Fan J, Yu F, Feng B, Lou B, Zou Q et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: Retrospective cohort study. *The BMJ* [Internet]. 2020 [citado 18 Nov 2020]; 369: 1143. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1443>.
10. Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, Mateus J, Dan JM, Moderbacher CR, et al. Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. *Cell* [Internet]. 2020 [citado 18 Nov 2020]; 181(7): 1489-1501. Disponible en: [https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(20\)30610-3?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867420306103%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(20)30610-3?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867420306103%3Fshowall%3Dtrue).
11. Duggan NM, Ludy SM, Shannon BC, Reisner AT, Wilcox SR. Is novel coronavirus 2019 reinfection possible? Interpreting dynamic SARS-CoV-2 test results through a case report. *The American Journal of Emergency Medicine* [Internet]. 2020 [citado 18 Nov 2020]. Disponible en: <https://www.ajemjournal.com/action/showPdf?pii=S0735-6757%2820%2930583-0>.

12. León X, Otero F. Desarrollo de vacunas contra SARS-CoV-2. *Acta Pediatr Mex INP*. 2020; 41(1): 23-26.
13. Kaur SP, Gupta V. COVID-19 Vaccine: A comprehensive status report. *Virus research* [Internet]. 2020 [citado 18 Nov 2020]; 288: 1-12. Disponible en: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0168170220310212?token=FD34FB334DF1E5ACC44642FEA0624B655BD1F6922554FA83489BE8F59C73C720FC7908C3CA934395C70A00C96241DDBF>.
14. The Gamaleya National Center. Sputnik V. The first registered Covid-19 vaccine proven human Adenoviral Vector Technology. [Internet]. Moscow: The Gamaleya National Center; 2020 [citado 18 nov 2020]. Disponible en: <https://www.gamaleya.org/about/obshchaya-informatsiya/>.
15. Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias. Grupo de Infecciones en Urgencias INFURG-SEMES. Serotipos SARS-CoV-2 y reinfección por COVID-19. Información y explicación de la pandemia del siglo XXI COVID [Internet]. Madrid: Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias; 2020 [actualizado 01 May 2020; citado 18 nov 2020]. Disponible en: <https://www.semes.org/wp-content/uploads/2020/05/P%C3%ADdora-6-Serotipos-SARS-CoV-2-y-reinfecci%C3%B3n-por-COVID-19.pdf>.
16. Pastian SG. Bases genéticas y moleculares del COVID-19 (SARS-CoV-2). Mecanismos de patogénesis y de respuesta inmune. *Int. J. Odontostomat*. [Internet]. 2020 [citado 18 Nov 2020]; 14(3): 331-337. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/ijodontos/v14n3/0718-381X-ijodontos-14-03-331.pdf>.
17. Peng Y, Mentzer AJ, Liu G, Yao X, Yin Z, Dong D, et al. Broad and strong memory CD4 + and CD8 + T cells induced by SARS-CoV-2 in UK convalescent COVID-19 patients. *bioRxiv: the preprint server for biology* [Internet]. 2020 [citado 18 Nov 2020]; 2020: 1-36. Disponible en: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.06.05.134551v1.full.pdf+html>.
18. Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Spijker R, Taylor-Phillips S, et al. Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2. *Cochrane* [Internet]. 2020 [citado 18 Nov 2020]. Disponible en: https://www.cochrane.org/CD013705/INFECTN_how-accurate-are-rapid-tests-performed-during-health-care-visit-point-care-diagnosing-covid-19?utm_source=feedburner&utm_medium=feed&utm_campaign=Feed%3A+NewAndUpdatedSummaries+%28New+and+updated+Cochrane+summaries%29.

19. Pepper M, Rodda L, Netland J, Shehata L, Pruner K, Morawski P, et al. Rawlings D. Functional SARS-CoV-2-specific immune memory persists after mild COVID-19. Research Square [Internet]. 2020 [citado 18 Nov 2020]; In press: 1-56. Disponible en: <https://www.researchsquare.com/article/rs-57112/v1>.
20. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Desregulación de la respuesta inmune en pacientes con coronavirus 2019 (COVID-19) en Wuhan, China. Enfermedades Infecciosas Clínicas [Internet]. 2020 [citado 18 Nov 2020]; 71(15): 762–768. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article/71/15/762/5803306>.
21. Kai-Wang K, Fan-Ngai I, Ip JD, Wing-Ho A, Wan-Mui C, Tam AR, et al. COVID-19 re-infection by a phylogenetically distinct SARS-coronavirus-2 strain confirmed by whole genome sequencing. Infectious Diseases Society of America [Internet]. 2020 [citado 18 Nov 2020]; XX(XX): 1–6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32840608/>.
22. European Centre for Disease Prevention and Control. Reinfection with SARS-CoV: considerations for public health response. USA: ECDC; 2020.
23. Osman AA, Al Daajani MM, Alsahafi AJ. Prueba de PCR COVID-19 re-positiva: ¿podría ser una reinfección? Nuevos microbios y nuevas infecciones [Internet]. 2020 [citado 18 Nov 2020]; (37): 1–6. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2052297520301001?via%3Dihub>.

Recibido: 19 de octubre de 2020

Aprobado: 11 de diciembre de 2020