

Persistencia de inmunoglobulina G frente a proteína S de SARS-CoV2 en una cohorte pediátrica tras infección: Estudio transversal.

Patricia Flores Pérez^a, Alberto García Salido^b, África González Murillo^c, Julia Cano Fernández^a, Marta Taída García Ascao^d, Elena Sánchez Marcos^a, Raquel Jiménez García^a.

a. Sección de Pediatría Hospitalaria, Servicio de Pediatría.

b. Servicio de Cuidados Intensivos Pediátricos

c. Laboratorio de Investigación Biomédica

d. Sección de Enfermedades Infecciosas, Servicio de Pediatría

Hospital Infantil Universitario Niño Jesús (Madrid)

DECLARACIÓN DE POTENCIALES CONFLICTOS DE INTERESES

Persistencia de inmunoglobulina G frente a proteína S de SARS-CoV2 en una cohorte pediátrica tras infección: Estudio transversal.

Relativas a esta presentación NO existen potenciales conflictos de intereses

Patricia Flores Pérez, Alberto García Salido, África González Murillo, Julia Cano Fernández, Marta Taída García Ascao, Raquel Jiménez García.

Introducción

- Conocer las **respuestas inmunitarias** a la infección natural en niños con **COVID-19** es importante para el desarrollo de estrategias de prevención no farmacéuticas (p.ej., cierre escuelas) y de programas de vacunación pediátrica contra el SARS-CoV-2.
- Es necesario identificar las **características dinámicas y longevidad** de los **anticuerpos** generados, su **calidad** y **persistencia**, así como su papel en el aclaramiento viral y la interacción con la inmunidad celular.
- Existen pocos estudios en niños, la mayoría parecen indicar un curso de la infección y una respuesta inmune distintas a las de los adultos.

Objetivos

- Estudiar y describir la **respuesta inmunitaria humoral** residual y/o latente contra SARS-CoV-2 en pacientes pediátricos que han experimentado COVID-19 con afectación clínica variable al menos **12 meses antes**.
- Correlacionar dicha respuesta con la presentación clínica y la edad de los pacientes.
- Estudiar las poblaciones linfocitarias y el receptor CD64

Métodos

- Estudio transversal. Hospital terciario monográfico pediátrico.
- **Periodo de reclutamiento:** Desde el 01 de octubre de 2021 hasta el 15 de enero de 2022.
- **Criterios de inclusión:** niños <12 años con diagnóstico de COVID-19 confirmado mediante RT-PCR en hisopo nasal, durante **la primera ola** de la pandemia (Marzo- Septiembre, 2020).
- **Criterios de exclusión:** historia de reinfección, vacunados contra SARS-CoV-2, E. infectocontagiosa activa, E. oncohematológica o autoinmune grave, tratamiento esteroideo prolongado o terapias biológicas,
- Para cada paciente elegible se rellenó un cuestionario con información demográfica y clínica (+/- 2 semanas de la PCR-RT positiva).
- Se obtuvieron las muestras por venopunción, previa firma del CI.

Método

- **Definiciones**

- Pacientes *sintomáticos*: al menos uno de cuatro síntomas (fiebre, tos, diarrea y disgeusia).
- *Tiempo de evolución* (días): fecha extracción análisis serológico/inmunológico - fecha PCR-RT.

- **Análisis**

- **Ac. específicos** de clase **IgG** contra el dominio de unión al receptor (RBD) de **la proteína Spike (S)** viral v [test de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) Access SARS-CoV-2 IgG de Beckman Coulter®].
- Análisis de reconstitución de **poblaciones leucocitarias** (comparación cohorte histórica niño sanos).
- Estudio funcional mediante citometría de flujo de poblaciones mieloides según la expresión del receptor inmunoglobulínico inespecífico **CD64** y estudio de respuesta celular T frente a SARS-CoV-2.
- **Análisis estadístico** (software STATA/SE v16.0.): estadísticamente significativo p-valores <0.05.

Resultados

Contacto

• 162 niños

Excluidos

• 39 niños

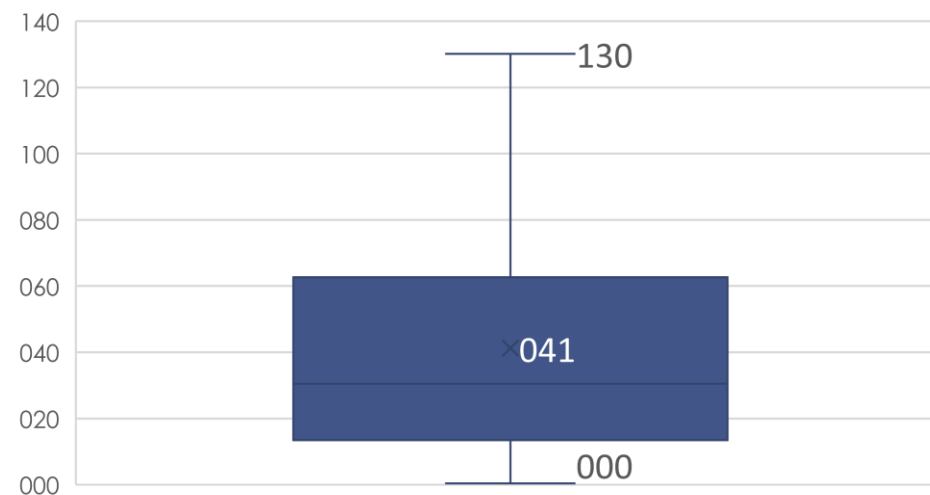
Rehusaron

• 43 niños

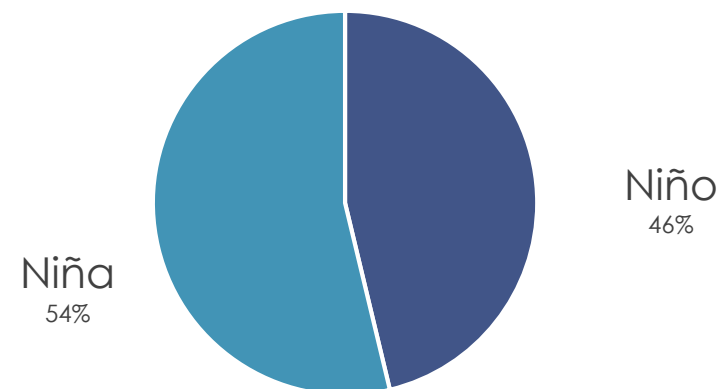
Incluidos

• 80 niños

Edad (meses)



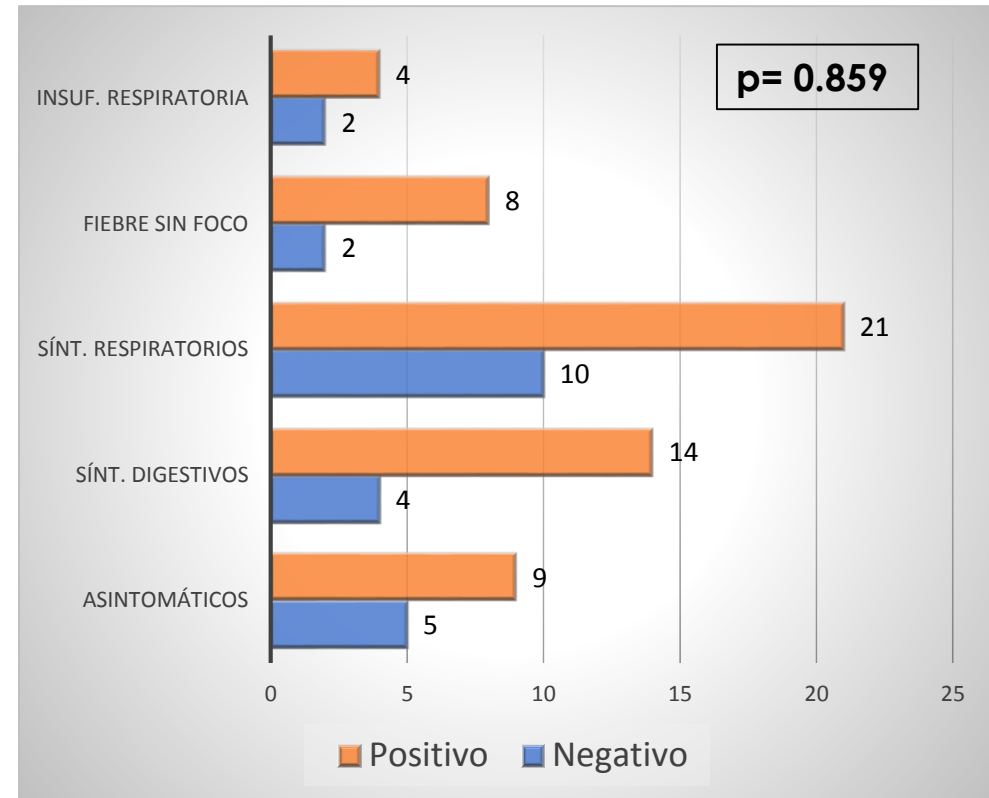
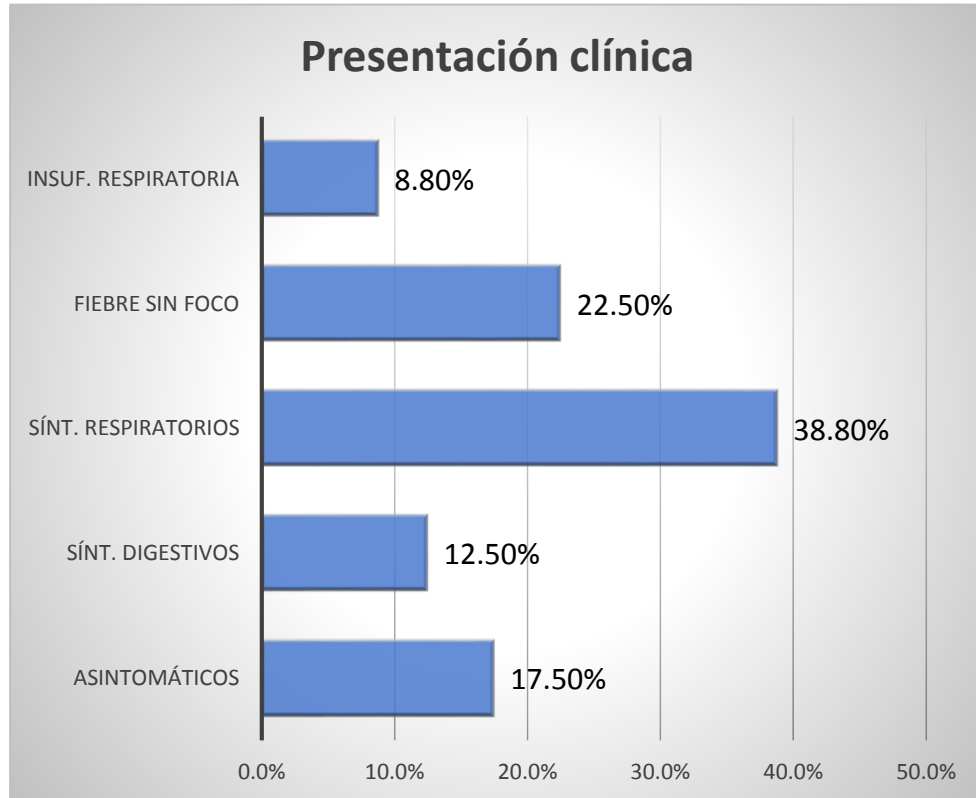
Género



Resultados

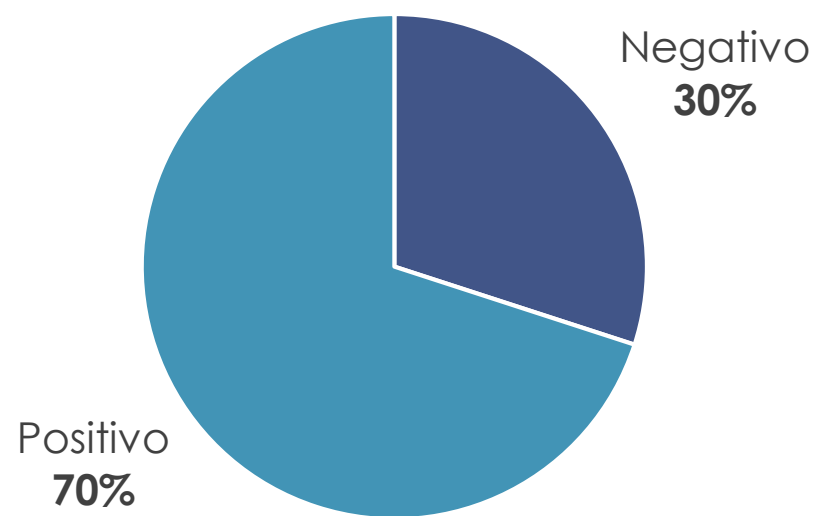
- Edad media: 41. 2 meses (DE 34.8)
- Mujeres: (54%)
- Raza: caucásicos 39 (48.7%), latinos 38 (47.5%), árabes 2 (2.5%), otros 1 (1.2%)
- Enfermedad de base: 9 (11.7%)
- Tiempo PCR-serología (meses): 16.23 (DE 2.1)
- Asintomáticos: 17.5%.

Resultados

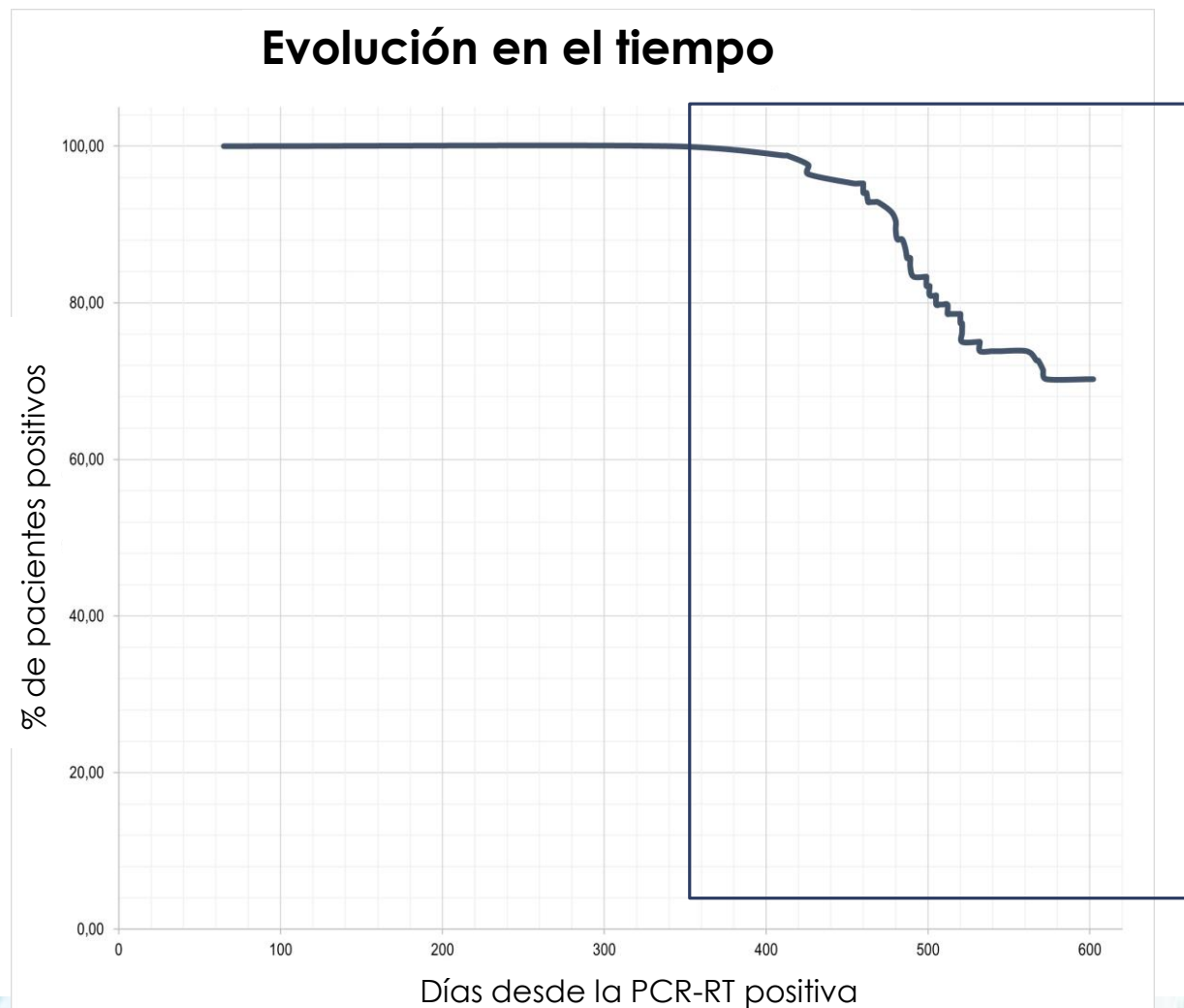


Resultados

Persistencia de anticuerpos



Evolución en el tiempo



Resultados

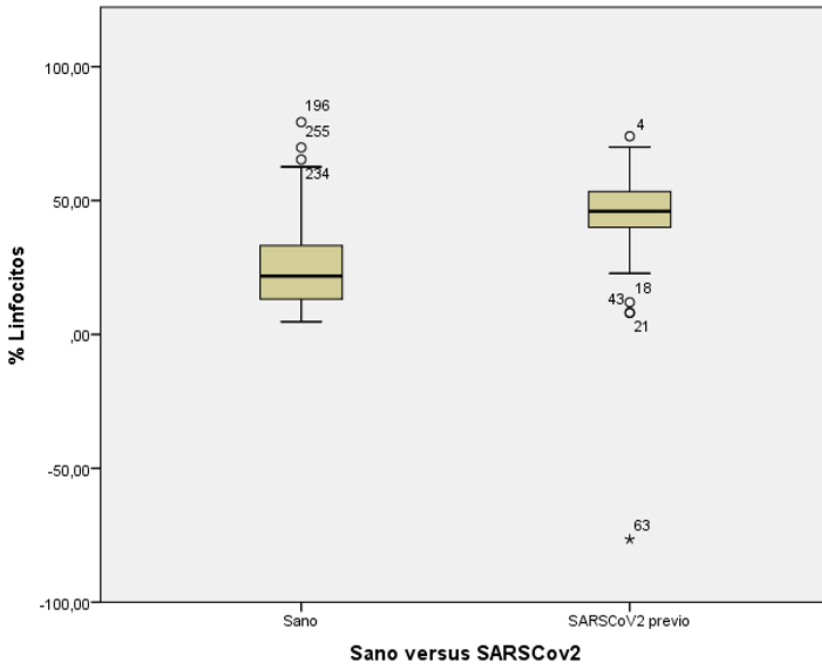
Variable	Todos		Anticuerpos negativos		Anticuerpos positivos		pvalor
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	
Sexo							0.210
Hombre	36	45.57%	13	56.52%	23	41.07%	
Mujer	43	54.43%	10	43.48%	33	58.93%	
Edad (meses)	41.28 ± 34.88		52.32 ± 38.49		37.46 ± 32.55		0.084
Raza							0.011
Caucásico	39	49.37%	18	78.26%	21	37.50%	
Latino	37	46.84%	5	21.74%	32	57.14%	
Mixto	1	1.27%	0	0.00%	1	1.79%	
Árabe	2	2.53%	0	0.00%	2	3.57%	
Escolarizado							0.037
no	10	13.70%	0	0.00%	10	18.87%	
sí	63	86.30%	20	100.00%	43	81.13%	
Enfermedad base							0.275
no	67	88.16%	18	81.82%	49	90.74%	
sí	9	11.84%	4	18.18%	5	9.26%	

Resultados

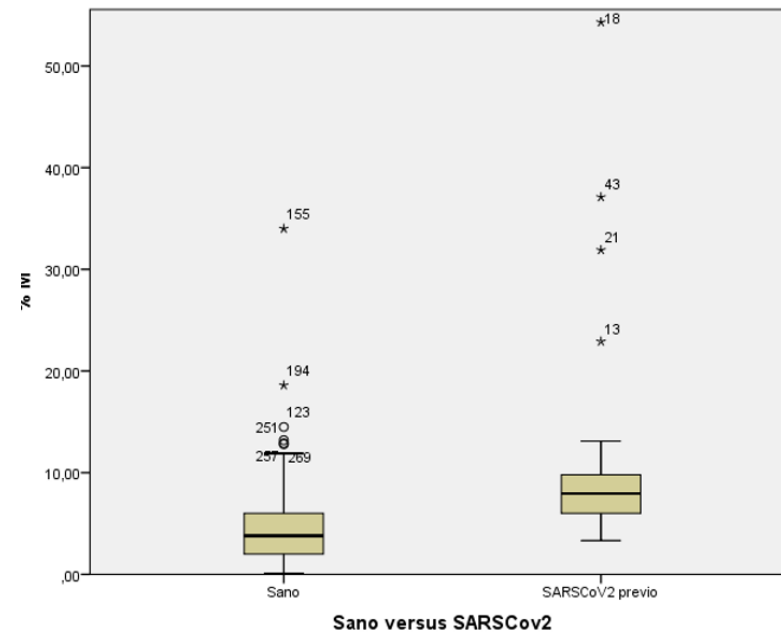
		Controles				SARSCoV2				Análisis comparativo
		Recuento	Media	Mediana	Rango	Recuento	Media	Mediana	Rango	
Género	Varón	93					41			ns
	Mujer	90					44			ns
Edad en meses		189	81,03	73,84	330,42	84	57,07	47,00	127,23	0,000
% Neutrofilos		189	62,29	65,40	79,80	83	45,36	45,89	52,99	0,000
% Monocitos		189	4,55	3,80	33,90	83	10,58	7,90	131,69	0,000
% Linfocitos		189	25,25	21,80	74,60	83	44,06	45,80	150,51	0,000
LINFOCITOS CD4%		189	27,5	26,1	59,2	85	57,8	60,3	37,6	0,000
LINFOCITOS CD8%		189	19,4	19,0	56,9	84	31,4	30,9	32,6	0,000
Ratio CD4/CD8		189	1,68	1,32	9,63	84	1,98	1,93	3,50	0,010
NEUTROFILOS CD64+ %		189	10	1	100	37	78	83	77	0,000
MFI CD64 NEUTROFILOS		189	525	365	4209	37	1848	1695	3097	0,000
MFI CD64 MONOCITOS		189	4794	4363	12208	37	6739	6491	21908	0,004

Resultados

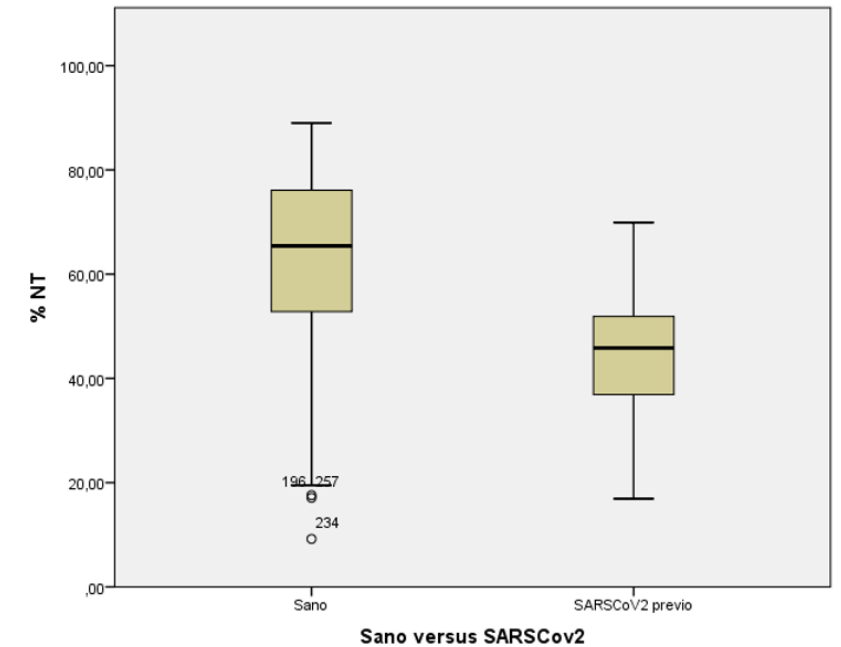
Linfocitos



Monocitos



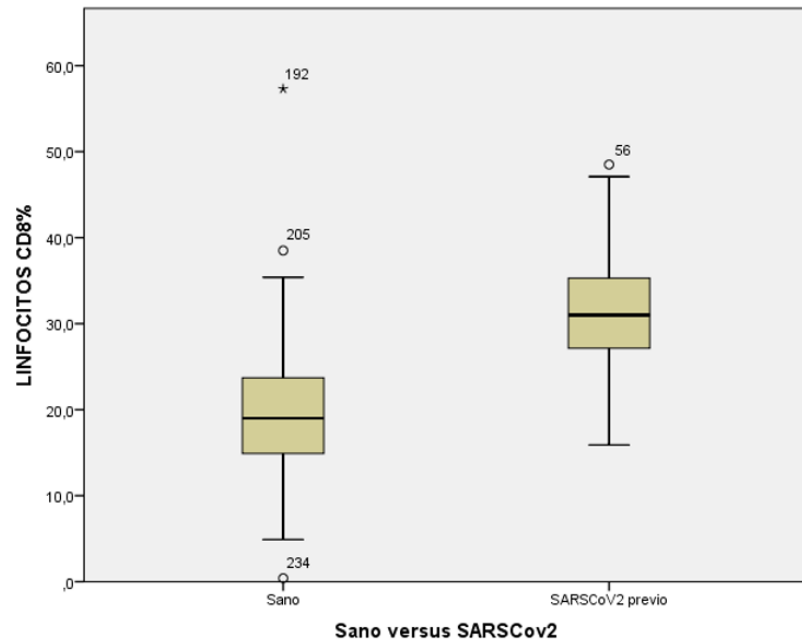
Células NT



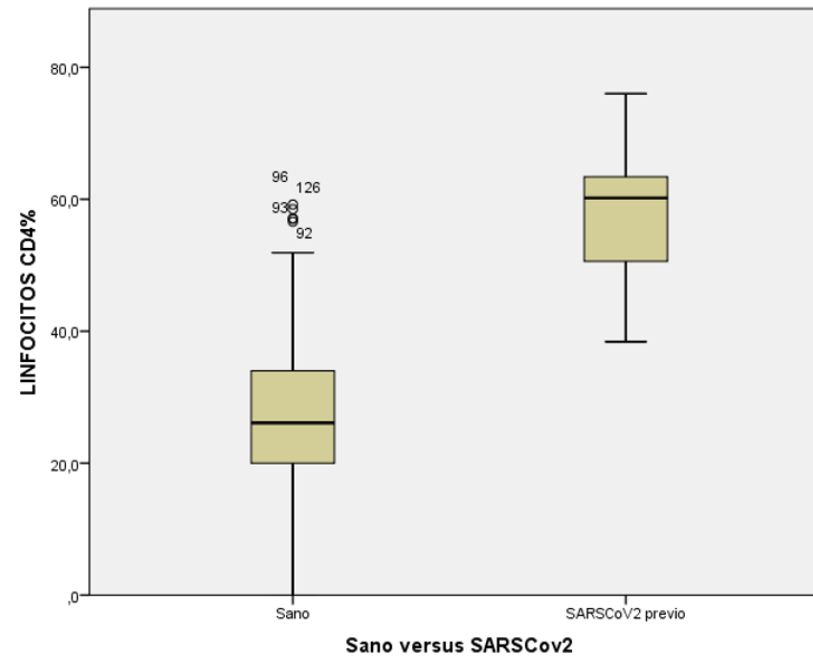
No se encontró linfopenia un año después de la infección por SARS-CoV-2 (comparación cohorte histórica).

Resultados

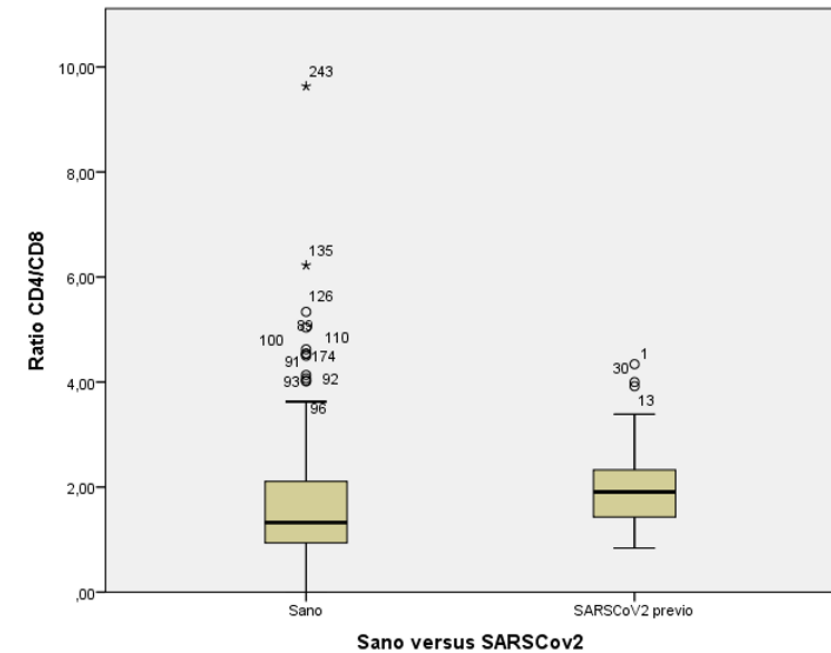
% Linfocitos CD8



% Linfocitos CD4



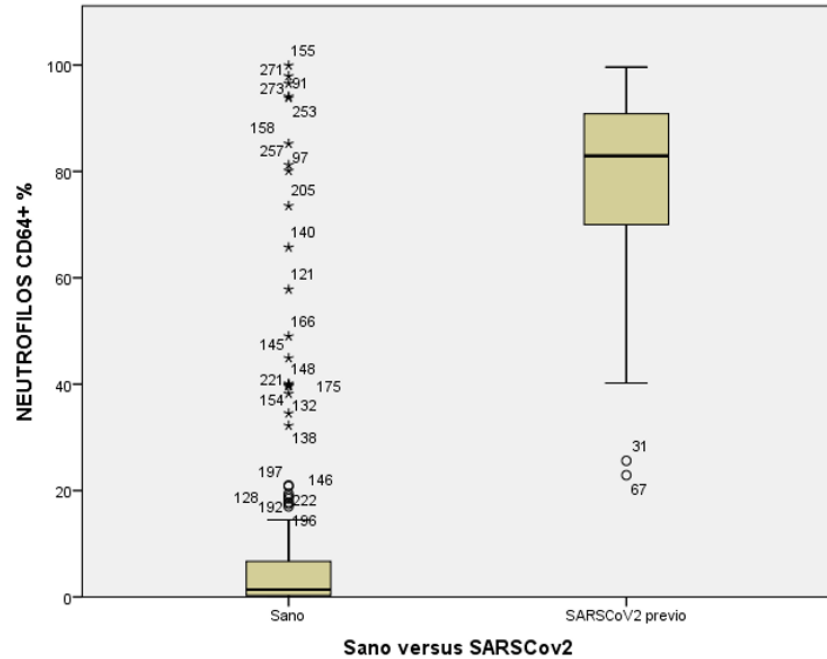
Ratio CD4/CD8



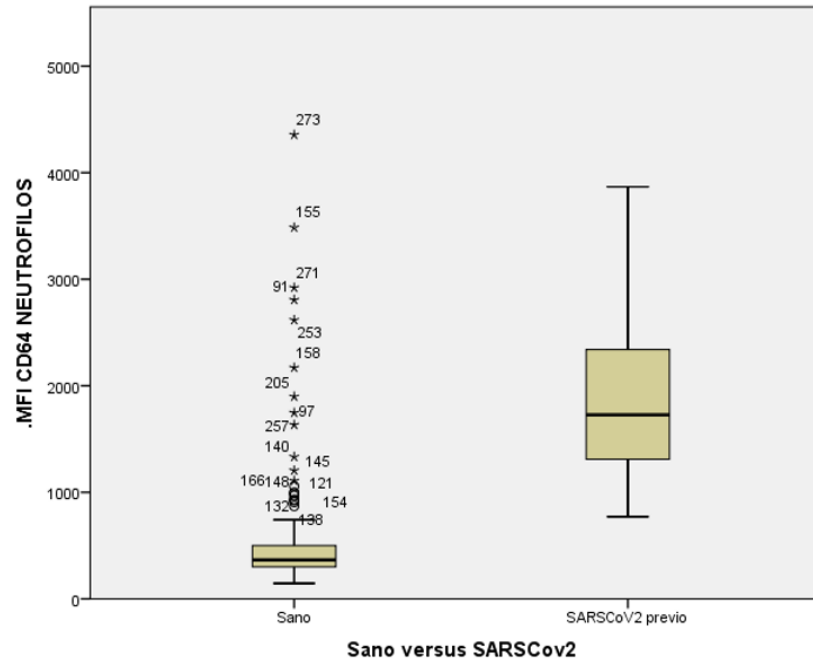
Los sujetos que pasaron el COVID-19 mantienen una proporción normal de CD4/CD8 (en torno a 2.0) pero con porcentajes de linfocitos **CD4 y CD8 en los límites altos de la normalidad.**

Resultados

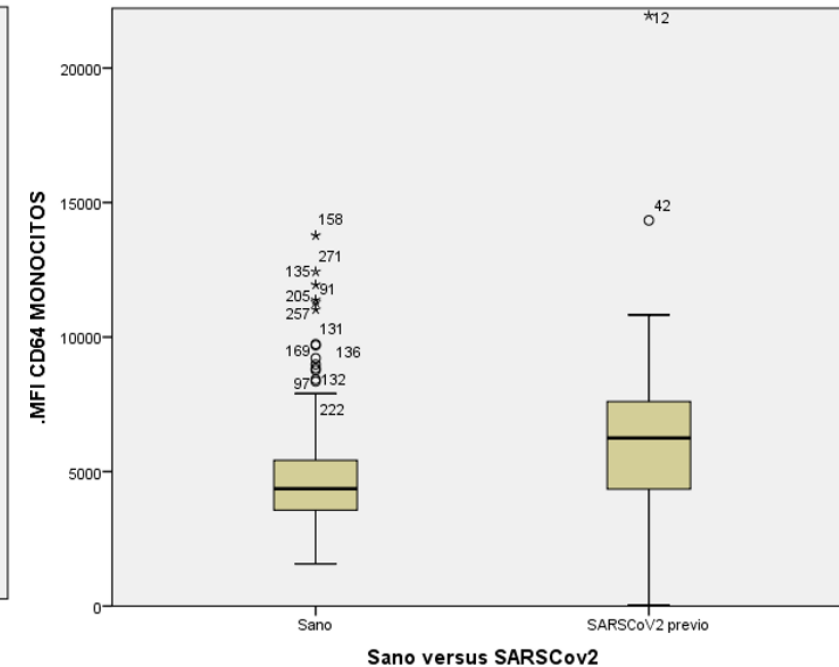
Neutrófilos CD64+



Expresión de CD64+ en neutrófilos



Expresión de CD64+ en monocitos



Los niños que pasaron el COVID-19 parecen “**estar más inflamados**” si observamos la expresión de la molécula **CD64**.

Resultados

	SARS-CoV-2 previo								Análisis comparativo
	Varón				Mujer				
	N válido	Media	Mediana	Rango	N válido	Media	Mediana	Rango	
% NT	39	43,96	45,60	29,99	44	46,61	47,35	52,99	ns
% M	39	12,13	7,90	131,60	44	9,21	7,85	33,79	
% Linfocitos	39	43,91	45,80	142,21	44	44,19	45,70	66,00	
LINFOCITOS CD4%	41	56,9	59,4	30,8	44	58,5	60,3	36,3	
LINFOCITOS CD8%	41	32,6	32,2	30,5	43	30,3	28,8	31,2	
Ratio CD4/CD8	41	1,86	1,79	2,54	43	2,10	2,06	3,50	
NEUTROFILOS CD64+ %	17	82	83	36	20	75	84	77	
.MFI CD64 NEUTROFILOS	17	1927	1862	3040	20	1781	1673	2290	
.MFI CD64 MONOCITOS	17	7008	5553	21908	20	6511	6529	9067	

Conclusiones

- En nuestra muestra **siete de cada diez niños** mantenía **anticuerpos IgG** específicos para la proteína S positivos **más de un año después** de la infección.
- No se encontró una relación significativa entre el tipo de presentación clínica y la persistencia de anticuerpos.
- La **edad** parece un factor directamente relacionado con la durabilidad de la respuesta humoral.
 - Porcentaje más alto de resultados positivos entre los pacientes más jóvenes.
- Se observaron diferencias en función de la **raza**
 - Porcentaje más alto en niños latinos.

Conclusiones

- Un año después de la infección COVID-19, existen **diferencias en las poblaciones leucocitarias** de estos pacientes en comparación con sujetos sanos.
 - No se encontró linfopenia.
- En niños con COVID-19 previo, se encontró una **mayor expresión de CD64** en superficie, lo que podría traducir una expresión aumentada de moléculas proinflamatorias.
- Es importante continuar investigando sobre la respuesta inmunitaria a la infección por SARS-CoV-2 en niños.
 - La respuesta inmunitaria humoral y celular colaborativa, correlacionando los títulos de anticuerpos neutralizantes y el número de células T específicas.
 - La expresión clínica de las diferencias en los porcentajes de células blancas encontradas en los pacientes convalecientes.

GRACIAS