

Reinfecciones SARS-CoV-2: Poco frecuentes y más leves...

# Por ahora



**Introducción:** una de las cuestiones aún pendientes de dilucidar, en referencia a la COVID-19, es la reaparición de síntomas agudos tras haber superado la fase aguda de la enfermedad. La inmunidad originada tras superar la COVID-19 protege durante al menos 6 meses, especialmente cuando los anticuerpos IgG generados actúan contra la espiga y la nucleocápside<sup>1</sup>. En un estudio realizado en Italia se encontraron nuevas re-positivizaciones en la RT-PCR (entre los pacientes en los que ya la habían negativizado) en el 18,2% (32/176) aunque en tan sólo uno de ellos (1/32) se encontró ARN replicativo del SARS-CoV-2<sup>2</sup>, lo que pone de manifiesto la escasa capacidad de contagio de estos pacientes<sup>3</sup>. Sin embargo, en algunos pacientes reaparece la sintomatología (diferente a la COVID-19 prolongada) tras haber superado un primer cuadro agudo y, aunque la clínica suele ser más leve, se han dado casos en los que la clínica y evolución han sido más severas llegando incluso a la muerte<sup>4</sup>. Por lo tanto surgen dudas, aún no del todo resueltas, sobre la verdadera esencia de las re-positividades en la RT-PCR o en la reaparición del cuadro clínico, pudiendo tratarse de:

- Pacientes que aparentemente han superado el cuadro clínico agudo con RT-PCR negativa (incluso en dos ocasiones), en los que se detecta de nuevo la RT-PCR positiva. Puede tratarse de casos en los que el virus o parte de él persiste en otras localizaciones o fluidos, pudiendo haber sido negativa en muestras nasofaríngeas pero persistiendo positiva en muestra rectal/anal/heces hasta 30 días después<sup>5,6</sup>.
- Reaparición de un cuadro propiciado por la misma variante que generó la enfermedad previa (inicialmente en España las variantes D614 y posteriormente las G614)<sup>7</sup>.
- Nuevo cuadro propiciado por una nueva variante del virus (B.1.1.7 en Reino Unido, B.1.351 en Sudáfrica o B.1.1.28 en Brasil), que pueden presentar mayor resistencia a algunos tratamientos disponibles, como sería el caso de los anticuerpos monoclonales<sup>8</sup>.

---

<sup>1</sup> Lumley S.F, O'Donnell D, Stoesser N.E, Matthews P.C, Howarth A, Hatch S.B, et al. Antibodies to SARS-CoV-2 are associated with protection against reinfection. MedRxiv 2020 <https://doi.org/10.1101/2020.11.18.20234369>

<sup>2</sup> Liotti F.M, Menchinelli G, Marchetti S, Posteraro B, Landi F, Sanguinetti M, Cattani P. Assessment of SARS-CoV-2 RNA Test Results Among Patients Who Recovered From COVID-19 With Prior Negative Results. JAMA Internal Medicine 2020. doi:10.1001/jamainternmed.2020.7570.

<sup>3</sup> Xiaomin Wu, Zengmiao Wang, Zhenyu He, Yapin Li, Yating Wu, Huaiji Wang, et al. A follow-up study shows no new infections caused by patients with repeat positive of COVID-19 in Wuhan. MedRxiv 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.11.18.20232892>.

<sup>4</sup> Stokel-Walke C. What we know about covid-19 reinfection so far. BMJ 2021;372:n99 <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n99>.

<sup>5</sup> Chen Chen, Guiju Gao, Yanli Xu, Lin Pu, Qi Wang, Liming Wang, et al. SARS-CoV-2–Positive Sputum and Feces After Conversion of Pharyngeal Samples in Patients With COVID-19. Annals of Internal Medicine. 30 march 2020. DOI: 10.7326/M20-0991

<sup>6</sup> Kipkorir V, Cheruiyot I, Ngure B, Misiani M, Munguti J. Prolonged SARS-CoV-2 RNA detection in anal/rectal swabs and stool specimens in COVID-19 patients after negative conversion in nasopharyngeal RT-PCR test. J Med Virol. 2020;92:2328–2331. DOI: 10.1002/jmv.26007

<sup>7</sup> Díez-Fuertes F, Iglesias-Caballero M, García-Pérez J, Monzón S, Jiménez P, Varona S, et al. A Founder Effect Led Early SARS-CoV-2 Transmission in Spain. Journal of Virology. 2021; 95: e01583-20

<sup>8</sup> Wang P, Liu L, Iketani S, Luo Y, Guo Y, Wang M, et al. Increased Resistance of SARS-CoV-2 Variants B.1.351 and B.1.1.7 to Antibody Neutralization. bioRxiv 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.01.25.428137> .

Recientemente han surgido nuevos datos sobre la frecuencia de presentación de las denominadas “re infecciones” por el SARS-CoV-2.

**Do antibody positive healthcare workers have lower SARS-CoV-2 infection rates than antibody negative healthcare workers? Large multi-centre prospective cohort study (the SIREN study), England: June to November 2020.**

Hall V, Foulkes S, Charlett A, Atti A, Monk EJM, Simmons R, et al.

Medrxiv 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.01.13.21249642>

**Resumen:** se trata de un estudio prospectivo, multicéntrico, para el que se reclutaron participantes entre el staff de los hospitales en UK (Reino Unido). Se les realizaba PCR y anticuerpos contra el SARS-CoV-2 cada 2-4 semanas, rellenando quincenalmente un cuestionario sobre síntomas y exposición a contactos. Los participantes fueron asignados a uno de los siguientes grupos:

**Cohorte positiva:** anticuerpos positivos o haber tenido previamente PCR/Anticuerpos positivos.

**Cohorte negativa:** anticuerpos negativos, desconociendo que hubieran tenido previamente PCR/anticuerpos positivos.

Se excluyeron aquellos participantes que se encontraran durante la primera infección activa. Se determinaron las siguientes definiciones:

**Posible reinfección:** cuando el participante presentara dos PCR positivas 90 días después de la finalización de la primera infección cuando se disponía de datos genómicos o un participante con anticuerpos positivos y una nueva PCR positiva 4 semanas después del primer resultado con anticuerpos positivos.

**Probable reinfección:** además de lo anterior, era preciso disponer de datos serológicos cuantitativos y/o datos genómicos del virus de muestras confirmadas.

A su vez se subdividían, todos ellos, en función de los síntomas como: “**Síntomas COVID-19**” (tos, fiebre, anosmia o disgeusia 14 días antes o después del resultado positivo de la PCR) u “**otros síntomas potenciales**” de COVID-19 (resto de síntomas relacionados con la COVID-19).

**Variables a estudio:** la **incidencia acumulada** (utilizando la totalidad de los participantes) y la **densidad de incidencia** (utilizando la totalidad del riesgo persona-tiempo).

La comparación se realizó entre dos cohortes definidas de la siguiente forma:

**Cohorte susceptible a infección primaria:** desde la fecha del primer test de anticuerpos negativo hasta la primera PCR positiva o seroconversión (si no se conocía PCR positiva previa a la seroconversión); o si no ocurre nada de esto hasta el momento censurado.

**Cohorte con infección previa:** la fecha más temprana para la infección previa se tomó entre la PCR positiva, aparición de síntomas si no había PCR positiva o si no se dispone de ninguna de ellas, el primer resultado positivo en el test de anticuerpos.

**Resultados:**

· En la cohorte positiva se incluyeron 6.614 sujetos que contribuyeron al equivalente de 1.339.078 días de seguimiento, mientras que la cohorte negativa se constituyó con 14.173 participantes que contribuyeron a 1.86868.646 días de seguimiento.

· En la cohorte positiva se dieron 44 reinfecciones (2 probables [ambos sintomáticos] y 42 posibles [13 sintomáticos, 2 de ellos con síntomas típicos de COVID-19]) en comparación con los 318 nuevas PCR positivas y 94 seroconversiones de anticuerpos en la cohorte negativa.

· **Densidad de incidencia por 100.000 persona-días** (entre Junio y Noviembre 2020) fue:

**Cohorte positiva: 3,3/100.000 personas-día Cohorte negativa: 22,4/100.000 personas-día**

**Reinfecciones vs Infecciones primarias: OR ajustado: 0,17 (IC95% 0,13-0,24)**

· **Incidencia acumulada:** para Probable reinfección (0.3/1.000), Posible sintomáticos (2.3/1.000) y del total de reinfecciones (6.7/1.000), la de sintomáticos (17.6/1.000) y nueva infección con PCR positiva (22.4/1.000).

· Los **odds ratio se aminoraban** cuando se restringía la definición de reinfección:

- Sólo **Probable reinfección:** OR ajustado **0.01** (0.00-0.03)

- Sólo **reinfección sintomática:** OR ajustado **0.08** (0.05-0.13).

· El intervalo (mediana) entre la infección primaria y la reinfección superó los 160 días

**Conclusión:** el antecedente de infección previa por el SARS-CoV-2 se asocia con una disminución del riesgo de sufrir una nueva infección, con un periodo de protección superior a 5 meses.

### **SARS-CoV-2 reinfection in a cohort of 43,000 antibody positive individuals followed for up to 35 weeks.**

Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Coyle P, Malek JA, Ahmed AA, Yasmin A, Mohamoud YA, et al. medRxiv 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.01.15.21249731>.

Estudio realizado en Qatar, para determinar la evidencia de reinfección por SARS-CoV-2. Se incluyeron a todos los pacientes con test de anticuerpos anti SARS-CoV-2 positivos y con una PCR positiva  $\geq 14$  días después de que el primer test de anticuerpos anti SARS-CoV-2 resultara positivo, considerándolos como **sospechosos de reinfección**. Se secuenció el genoma por pares para confirmar la reinfección. La sospecha se clasificó según:

**Buena evidencia de reinfección:** Cuando el caso sospechoso de reinfección presentaba PCR con  $Ct \leq 30$  (sugestivo de infección reciente) y que no tenían una PCR positiva en los 45 días previos antes de esta nueva PCR (para descartar una PCR positiva persistente por fragmentos no viables del virus).

**Alguna evidencia de reinfección:** Sospecha de reinfección que no tenía PCR positiva previa en los 45 días previos a la reinfección y con  $Ct > 30$ .

**Débil o no evidencia de reinfección:** Caso sospechoso con PCR positiva durante los 45 días previos a la reinfección (PCR positivo prolongado de la primera infección más que de reinfección).

**Resultados:** Se incluyeron 43.044 persona anti SARS-CoV-2 positivos, seguidos (mediana) durante 16,3 (0-34,6) semanas. De ellos, 314 (0,7%) tuvieron al menos una muestra con PCR positiva  $\geq 14$  días tras el primer test de anticuerpos positivo. De estos, 129 (41,1%) tenían

evidencia epidemiológica de reinfección (32 con evidencia buena y 97 casos con alguna evidencia).

La confirmación mediante secuenciación genómica mostró que el **riesgo de reinfección estimada** fue del **0.10%** (IC 95% 0.08-0.11%) y la **tasa de incidencia de reinfección** del **0.66/10.000** (0.56-0.78) [tasa de incidencia se obtuvo dividiendo el número de casos con evidencia buena-alguna por el número de persona-semanas conformado por los casos positivos anti SARS-CoV-2], sin que se observara disminución de la inmunidad por encima de los 7 meses. De las reinfecciones detectadas, solo una fue grave, dos fueron moderadas y ninguna fue crítica o fatal. La mayoría de las reinfecciones (66,7%) se diagnosticaron incidentalmente en controles de rutina o aleatorizados, o tras contactos en el marco de seguimiento.

#### **A destacar:**

- superar la COVID-19 provoca una inmunidad suficiente para proteger >90% el riesgo de reinfección, estando más protegidos aquellos que superaron las formas más graves de la enfermedad.
- de producirse, la reinfección, suele ser más leve que la enfermedad inicial, aunque ocasionalmente se presenta con formas más severas e incluso letales.
- la aparición de nuevas variantes más contagiosas (UK, Brasil, Sudáfrica), alguna de ellas más agresivas, aconseja incrementar las secuenciaciones virales que permitan conocer y afrontar la realidad emergente.
- es preciso vigilar, de forma continua, la eficacia que las vacunas existentes producen sobre las nuevas variantes del SARS-CoV-2, tanto las actuales como las que pudieran ir surgiendo (hasta ahora, los datos sugieren que al menos la vacuna BNT162b2 mantiene su eficacia sobre las variantes de UK y de Sudáfrica)<sup>9</sup>, lo que permitiría realizar las modificaciones necesarias en las vacunas existentes o generar nuevas vacunas.
- Por ahora y mientras persista la situación de pandemia, independientemente de que se logre vacunar a una gran proporción de la población, será preciso mantener las medidas de protección que han demostrado ser eficaces en el control de la pandemia (distanciamiento social, uso de mascarilla adecuada, lavado frecuente de manos).

---

<sup>9</sup> Xie X, Liu Y, Liu J, Zhang X, Zou J, FontesGarfias CR, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 spike 69/70 deletion, E484K, and N501Y variants by 2 BNT162b2 vaccine-elicited sera. bioRxiv 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.01.27.427998>.