

Recomendaciones para el manejo de casos de reinfección y reexposición a SARS-CoV-2



Ministerio de Salud
Argentina

La pandemia de COVID-19 nos plantea importantes retos, no solo en materia de diagnóstico, sino también respecto de la definición de recuperación clínica y virológica.

En todo el mundo, se han reportado casos con RT-PCR positiva para SARS-CoV-2, luego de la recuperación clínica de un episodio inicial y de la presencia de al menos 2 test negativos por RT-PCR, durante el periodo de convalecencia. La controversia se genera alrededor de la posible interpretación de estos hallazgos: reflejan falsos negativos en la determinación molecular, reactivación viral desde reservorios aún no definidos ni caracterizados o episodios de reinfección.

En los últimos meses, se han identificado casos de nuevas infecciones por SARS-CoV-2 en sujetos que previamente documentaron un primer episodio de infección.

La síntesis de casos reportados de reinfección por SARS-CoV-2 se detalla a continuación:

Referencia	Características del caso	T entre episodios (PCR+)	Características clínicas	RT-PCR y CT	Secuenciación	Serologías
Goldman et al. USA	60 años Sexo masculino EPOC HTA	140 días	1er. Episodio: sintomático 2do episodio: sintomático menos severo	1°: PCR + CT: 22.8/26.5 2°: PCR + al D14 y D19 desde FIS CT 43.3/ 49.6	El 1er y 2do genoma viral pertenecían a diferentes clados/ linajes con una diferencia de 10 variantes de nucleótidos simples	IgM NEG 8d post reinfección Alta avidéz de IgG y >títulos de Ac neutralizantes en 2do. episodio
To et al. Hong Kong	33 años Sexo masculino Inmunocompetente	142 días	1er. Episodio: sintomático 2do episodio: asintomático (tamizaje de rutina en aeropuerto)	1°: PCR+ 3 d post FIS CT 30.5 2°: PCR + D1 y D3 CT 26-28 D5 CT 32	El 1er y 2do genoma viral pertenecían a diferentes clados/ linajes con una diferencia de 24 variantes de nucleótidos simples	1° IgG NEG 10 días post inicio de síntomas 2° IgG reactiva al D5 post- Hospitalización
Tillet et al. USA	25 años Inmunocompetente	48 días	1er. Episodio: sintomático 2do episodio: sintomático más severo	1° PCR + D24 post FIS CT 35.2 2° PCR+ D6 post FIS CT 35.3	El 1er y 2do genoma viral pertenecían al mismo clado con una diferencia de 7 variantes de nucleótidos simples	1° no serología 2° IgM e IgG + al D7 post FIS
Van Elslande et al. Bélgica	51 años Sexo femenino Corticoides inhalados diarios	93 días	1er. Episodio: sintomático 2do episodio: sintomático menos severo	1° CT 25.6 2° CT 32.6	El 1er y 2do genoma viral pertenecían a diferentes clados/ linajes con una diferencia de 11 nucleótidos.	1° no serología 2° Ac. Neutralizantes 6 semanas post FIS
Prado Vivar et al. Ecuador	46 años Sexo masculino Inmunocompetente	63 días	1er. Episodio: sintomático 2do episodio: sintomático más severo	1° PCR + D11 post FIS CT 36.85 2° PCR + D4 post FIS	El 1er y 2do genoma viral pertenecían a diferentes clados	1° IgG NEG D4 post FIS 2° IgG + D30 post FIS
Gupta et al. India	25 años Sexo masculino Inmunocompetente	108 días	1 y 2 episodio asintomático (tamizaje personal de salud)	1° PCR + al diagnóstico CT 36 2° PCR + al diagnóstico CT 16	1 y 2 episodio con 9 variantes únicas de diferencia	No realizado
Gupta et al. India	28 años Sexo femenino Inmunocompetente	111 días	1 y 2 episodio asintomático (tamizaje personal de salud)	1° PCR + al diagnóstico CT 28.16 2° PCR + al diagnóstico CT 16.92	1 y 2 episodio con 10 variantes únicas de diferencia Variación genética dentro del dominio de unión al receptor en 2° ep.	No realizado.

Mayor CT (Cycle threshold/umbral de ciclo) indica menor (carga viral) CV. Pto de corte CT=40

Es importante tener en cuenta que, la RT-PCR puede persistir detectable, por un periodo de tiempo posterior a la infección (mediana de excreción= 20 días, máximo hasta 104 días), debido a la detección de fragmentos de ARN viral, inclusive, si el virus no es viable. La detección de material genético del virus con la técnica RT-PCR, no es necesariamente sinónimo de infección activa. El

único método que determina la viabilidad del virus es el cultivo. Una medida indirecta de la probable infectividad es la cuantificación de la carga viral. Los métodos moleculares de secuenciación de genoma viral completo y análisis filogenético permitirían confirmar si el segundo episodio está causado por una variante de virus diferente al primero.

La infección por SARS-CoV2 induce una respuesta inmune adaptativa mediada por linfocitos B y T. La intensidad de la respuesta B, traducida en la producción de anticuerpos, y su perdurabilidad en el tiempo ha mostrado variabilidad en diferentes pacientes y declinar con el correr de los meses posteriores a la infección. La inmunidad mediada por linfocitos T parece mostrar mayor perdurabilidad.

Las evidencias sugieren que:

- Más del 90% de los casos de COVID-19 montan una respuesta inmune con seroconversión a IgG y desarrollo de anticuerpos con actividad neutralizante 10-21 días posteriores al primer episodio. Evidencias recientes parecen confirmar la presunción de que los anticuerpos median una respuesta protectora frente a la infección.
- La concentración de anticuerpos neutralizantes frente al virus parece disminuir a lo largo del tiempo particularmente en aquellos que desarrollan infecciones asintomáticas o leves.
- La magnitud de la respuesta inmune mediada por linfocitos B estaría relacionada con la severidad de la infección; los sujetos con episodios de primera infección leve o asintomática presentan menores títulos de anticuerpos respecto de aquellos que padecen un cuadro de mayor severidad.
- No ha sido comprobado que las personas recuperadas de un episodio de COVID-19 y que han generado respuesta inmune humoral, expuestas a un caso activo, sean capaces de transmitir el virus a otras personas.
- Si bien no es descartable que alguien pueda reinfectarse y transmitir la infección en los primeros 3 meses luego de la infección original, el riesgo es muy bajo.

DEFINICIÓN DE CASO DE REINFECCIÓN

CASO SOSPECHOSO DE REINFECCIÓN:

- Persona con **RT-PCR detectable** para SARS-CoV-2 después de un periodo ≥ 45 días posterior a la primera infección por SARS-CoV-2, durante el cual el caso permaneció libre de síntomas y/o se obtuvo una RT-PCR no detectable para SARS-CoV-2 y habiendo descartado la infección por otro agente etiológico.

CASO PROBABLE DE REINFECCIÓN:

- Persona **con síntomas compatibles con COVID-19 + RT-PCR detectable** para SARS-CoV-2, después de un periodo ≥ 45 días posterior a la primera infección por SARS-CoV-2, durante el cual el caso permaneció libre de síntomas y/o se obtuvo una RT-PCR no detectable para SARS-CoV-2 y habiendo descartado la infección por otro agente etiológico.
- Persona sintomática o asintomática con RT-PCR detectable para SARS-CoV-2, después de un periodo ≥ 90 días posterior a la primera infección por SARS-CoV-2, durante el cual el caso permaneció libre de síntomas y/o se obtuvo una RT-PCR no detectable para SARS-CoV-2 y habiendo descartado la infección por otro agente etiológico.

CASO CONFIRMADO DE REINFECCIÓN:

- Caso sospechoso o probable de reinfección por SARS CoV-2 + estudios por laboratorio con análisis comparativo genómico del virus SARS-CoV-2 de la muestra primaria y de la muestra secundaria, que evidencien que pertenecen a diferentes clados genéticos o linajes.

CASO PROBABLE DE REACTIVACIÓN VIRAL:

- Pacientes con síntomas compatibles con COVID-19, con RT-PCR detectable para SARS-CoV-2, dentro de los 45 días posteriores a la primera infección por SARS-CoV-2, habiendo permanecido libre de síntomas y/o con una RT-PCR no detectable para SARS-CoV-2 y habiendo descartado la infección por otro agente etiológico.

CONSIDERACIONES

- **La detección de casos de reinfección no debe cambiar las medidas de salud pública ni de manejo clínico de los casos**
- **Considerar las definiciones provisionales propuestas para sujetos inmunocompetentes, ya que los huéspedes inmunocomprometidos representan una situación particular y pueden presentar una excreción viral prolongada.**
- **Ante un segundo episodio de síntomas compatibles con COVID-19 se debe descartar otra etiología.**
- **Se ha observado en aquellos pacientes con RT-PCR detectable y CT $>30-35$, una menor concentración de ARN viral y virus no viable en cultivo.**
- **Cabe mencionar que hasta el presente hay muy pocos casos confirmados documentados**

RE-EXPOSICIÓN A SARS-CoV-2

En aquellas personas que se han recuperado de un episodio de COVID-19 confirmado por laboratorio y que presentan una nueva exposición al virus, dentro de los tres meses del episodio

inicial, no es necesaria la realización de cuarentena, ni repetir las pruebas de detección del SARS-CoV-2 en el contexto de esta nueva exposición.

Todas las personas, independientemente de si han tenido COVID-19, o de si presentan o no síntomas, DEBEN CONTINUAR CON TODAS LAS MEDIDAS DE PREVENCIÓN PARA EVITAR LA TRANSMISIÓN DE SARS-CoV-2. (uso de barbijo/mascarilla, lavado de manos, distanciamiento, ventilación de los ambientes, etc.)

Este documento fue realizado con el apoyo de representantes de la Sociedad Argentina de Virología, referentes de inmunología y del Servicio de Virosis Respiratorias del ANLIS Malbrán.

Bibliografía

- 1- Bonifácio LP, Sulino Pereira AP, Cardoso de Almeida e Araújo D et al. Are SARS-CoV-2 reinfection and Covid-19 recurrence possible? a case report from Brazil. Journal of the Brazilian Society of Tropical Medicine 2020; 53: 1-4.
- 2- Zheng J, Zhou R, Chen F et al. Incidence, clinical course and risk factor for recurrent PCR positivity in discharged COVID- 19 patients in Guangzhou, China: A prospective cohort study. PLoS Negl Trop Dis14(8): e0008648. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008648>
- 3- Lua J, Penga J, Xionga Q et al. Clinical, immunological and virological characterization of COVID-19 patients that test re-positive for SARS-CoV-2 by RT-PCR. EBio Medicine 2020; 1-8.
- 4- Osman A.A, Al Daajani M, Alsaahafi AJ et al. Re-positive coronavirus disease 2019 PCR test: could it be a reinfection? New Microbe and New Infect 2020; 37: 1-6.
- 5- Reinfection with SARS-CoV-2: considerations for public health response. Threat Assessment Brief. September 2020 ECDC.
- 6- Goldman J, Wang K, Röltgen K et al. Reinfection with SARS-CoV-2 and Failure of Humoral Immunity: a case report. MedRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.09.22.20192443>. 2020
- 7- To KK-W, Hung IF-N, Ip JD et al. COVID-19 re-infection by a phylogenetically distinct SARS-coronavirus-2 strain confirmed by whole genome sequencing. Clinical Infectious Diseases. 2020; 1-25.
- 8- To KK-W, Hung IF-N, Chan K-H1 et al. Serum antibody profile of a patient with COVID-19 reinfection. CID 2020; 1-14
- 9- Tillett R, Sevinsky J, Hartley P, Kerwin H, Crawford N, Gorzalski A, et al. Genomic Evidence for a Case of Reinfection with SARS-CoV-2. SSRN. 2020.

- 10- Van Elslande J, Vermeersch P, Vandervoort K, et al. Symptomatic SARS-CoV-2 reinfection by a phylogenetically distinct strain. *Clinical Infectious Diseases*. 2020; 1-6.
- 11- Prado-Vivar B, Becerra-Wong M, Guadalupe JJ, et al. COVID-19 Re-Infection by a Phylogenetically Distinct SARS-CoV-2 Variant, First Confirmed Event in South America. SSRN. 2020; 1-11.
- 12- Gupta V, Bhoyar RC, Jain A et al. Asymptomatic reinfection in two healthcare workers from India with genetically distinct SARS-CoV-2. [Internet]. 2020 [updated 15 September 2020; cited 17 September 2020]. Available from: <https://osf.io/4fmrg/>. INDIA
- 13- Zeyu Chen and E. John Wherry. T cell responses in patients with COVID-19. *Nature reviews Immunology* 2020; 1-8.
- 14- Van Kampen J, Van de Vijver D, Fraaij P, et al. Shedding of infectious virus in hospitalized patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19): duration and key determinants. *medRxiv* 2020; 1-28.
- 15- Mohamed Arafkas1 | Tanja Khosrawipour2,3 | Piotr Kocbach4 et al. Current meta-analysis does not support the possibility of COVID-19 reinfections. *J Med Virol*. 2020;1–6.
- 16- Wang Y, Li Y, Zhao J. Kinetics of viral load and antibody response in relation to COVID-19 severity. *J Clin Invest*. 2020; 130(10):1-11
- 17- Zhou W, Xu X, Chang Z et al. The dynamic changes of serum IgM and IgG against SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Journal of medical virology* 2020; 1-25
- 18- Long QX, Tang XJ, Shi QL, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med*. 2020; 1-12
- 19- Murchu EO, Byrne P, Walsh KA et al. Immune response following infection with SARS-CoV-2 and other coronaviruses: A rapid review. *Rev Med Virol*. 2020; 1-11
- 20- Kirkcaldy RD, King BA, Brooks JT. COVID-19 and postinfection immunity: limited evidence, many remaining questions. *JAMA*. 2020;epub. doi: 10.1001/jama.2020.7869.
- 21- Roy S. COVID-19 reinfection: myth or truth? *SN Compr Clin Med*. 2020;2:710-713.
- 22- Parnian Jabbari, MD; Nima Rezaei, MD, PhD. With Risk of Reinfection, Is COVID-19 Here to Stay? *Disaster Med Public Health Prep* 2020 Jul 27;1. doi: 10.1017/dmp.2020.274.
- 23- Rahul Chaturvedi, BS ; Ramana Naidu, MD; Samir Sheth, MD; et al. Efficacy of Serology Testing in Predicting Reinfection in Patients With SARS-CoV-2. *Disaster Medicine and Public Health Preparedness* 2020; 1-3
- 24- Consideraciones para la cuarentena de los contactos de casos de COVID-19. OMS 2020
- 25- CDC <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/if-you-are-sick/quarantine.html>. Última actualización 27 Octubre 2020.

26- CDC <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/duration-isolation.html#Annex>

27- Orientaciones provisionales para la detección de casos de reinfección por SARS-CoV-2. OPS.

Actualización 29 Octubre 2020.

argentina.gob.ar/salud