



REPORTE BREVE N° 03-2021

REINFECCIÓN POR EL VIRUS SARS-CoV-2



Última actualización: 29 de marzo de 2021

EQUIPO REDACTOR



1. Eric Ricardo Peña Sánchez – gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI – EsSalud.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar – sub gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI – EsSalud.
3. José Alfredo Zavala Loayza – director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI - EsSalud.
4. Akram Abdul Hernández Vásquez - equipo técnico evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI - EsSalud.



FUENTE DE FINANCIAMIENTO


Seguro Social de Salud – EsSalud.




CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Reporte Breve N° 02-2021: Reinfeción por el virus SARS-CoV-2. Lima-Perú. 2021.


INTRODUCCIÓN



Desde que la Organización Mundial de la Salud declaró la pandemia por el virus SARS-CoV-2 el 11 de marzo de 2020 (Cucinotta and Vanelli 2020), los investigadores han tratado de estudiar la dinámica de la transmisión del SARS-CoV-2 y las características clínico-epidemiológicas de la enfermedad (Lou et al. 2020, Zyoud and Al-Jabi 2020, Gong et al. 2020). Con el avance continuo y acelerado de la pandemia, se genera la necesidad de conocer aún más acerca de la respuesta inmunitaria ante la infección natural por el SARS-CoV-2; considerando que las nuevas variantes genéticas del virus SARS-CoV-2 tendrían una mayor propagación y gravedad de los casos COVID-19 (Oliveira, Lippi, and Henry 2021), y además de comprometer potencialmente la eficacia de las vacunas disponibles (Lauring and Hodcroft 2021).



Por lo general, después de una infección primaria, el sistema inmunológico adaptativo desarrolla un conjunto de defensas, que incluyen linfocitos B de memoria capaces de producir anticuerpos neutralizantes dirigidos a unirse a ese patógeno y linfocitos T de memoria que ayudan a regular las respuestas inmunitarias (Shaman and Galanti 2020). Sin embargo, un individuo está sujeto a reinfecciones de la misma especie de virus a lo largo de su vida, como por ejemplo, en algunos virus respiratorios (ej. el virus de la influenza, el virus sincicial respiratorio, el rinovirus) (Nam and Ison 2019, van Kempen, Bachert, and Van Cauwenberge 1999). Así, desde la aparición del SARS-CoV-2, el virus responsable de la COVID-19, existe preocupación por los casos de reinfecciones que podría generar este patógeno, y convertir a la enfermedad en una endemia (Shaman and Galanti 2020).



Si bien en el Perú la normativa vigente no define un caso de reinfección, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, del inglés *Centers for Disease Control and Prevention*) recomiendan que se investigue la posibilidad de una reinfección por el SARS-CoV-2 en pacientes con una prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR, del inglés *Reverse transcription polymerase chain reaction*) positiva después de 90 días o más desde una infección inicial sin considerar la sintomatología del paciente o cuando el paciente tiene una RT-PCR positiva entre los 45 y 89 días después de una infección inicial acompañado de síntomas compatibles de la COVID-19. Además, se requiere que los linajes del SARS-CoV-2 sean diferentes a través de la secuenciación del genoma completo en las muestras de la infección inicial y actual (muestras emparejadas) (Centers for Disease Control Prevention 2020).

A la fecha se han observado casos donde personas con COVID-19 se recuperan y luego se vuelven a enfermar; lo que orienta sobre la posibilidad de una reinfección. No obstante, la falta de pruebas moleculares y genómicas que documenten ambas infecciones, dificulta el diagnóstico de una reinfección. En tal sentido, se realizó el

presente reporte breve con el objetivo de identificar y describir la mejor evidencia disponible acerca de la ocurrencia de reinfecciones por SARS-CoV-2.



MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva de estudios en PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), Scopus (vía CONCYTEC para usuario RENACYT) y LILACS (<https://lilacs.bvsalud.org/es/>) que reportaron casos de reinfecciones por el SARS-CoV-2 al 30 de marzo de 2021. El proceso de selección de los estudios fue realizado en el aplicativo Rayyan (<https://www.rayyan.ai/>). Además, se consideró extraer información con una estrategia de «bola de nieve» mediante la revisión de listas de referencias de los estudios primarios, revisiones sistemáticas y revisiones narrativas seleccionadas que sean de relevancia para cumplir con el objetivo del presente reporte. Adicionalmente, se realizó una búsqueda manual en las páginas web de la Organización Mundial de la Salud (<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>), Organización Panamericana de Salud (<https://www.paho.org/es>), los Centers for Disease Control and Prevention (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>), European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), y el Ministerio de Salud del Perú (<https://www.gob.pe/minsa/>), con la finalidad de recabar documentos institucionales que sean de interés para el presente reporte.

Las estrategias de búsqueda para cada una de las bases de datos bibliográficas, incluyeron los términos que se muestran a continuación:

PubMed

("2019 nCoV" OR "2019nCoV" OR "2019 novel coronavirus" OR "COVID 19" OR "COVID19" OR "new coronavirus" OR "novel coronavirus" OR "SARS CoV-2" OR (Wuhan AND coronavirus) OR "COVID 19" OR "SARS-CoV" OR "2019-nCoV" OR "SARS-CoV-2") AND (reinfection* OR re-infection*)

Scopus

TITLE-ABS-KEY(("2019 nCoV" OR "2019nCoV" OR "2019 novel coronavirus" OR "COVID 19" OR "COVID19" OR "new coronavirus" OR "novel coronavirus" OR "SARS CoV-2" OR (Wuhan AND coronavirus) OR "COVID 19" OR "SARS-CoV" OR "2019-nCoV" OR "SARS-CoV-2") AND (reinfection* OR re-infection*)) AND PUBYEAR AFT 2019

LILACS

(MH Betacoronavirus OR MH Coronavirus Infections OR 2019-nCoV OR Corona OR Corono OR Covid-19 OR Covid19 OR SARS-CoV-2 OR SARS-CoV2 OR SARSCoV2 OR Coronavir\$ OR Coronovir\$ OR HCov\$ OR CV19\$ OR CV-19\$ OR N-Cov) AND (reinfection\$ OR re-infection\$)



RESULTADOS



A continuación, se describen los documentos encontrados luego de la búsqueda bibliográfica.

Reinfection or Reactivation: Genome based two distinct SNP profile of SARS-CoV2 re-positivity in an Indian case (Dhar et al. 2021)

El presente artículo es el reporte de caso de un paciente varón de 52 años con una primoinfección por SARS-CoV-2 diagnosticada el 12 de junio de 2020 mediante una prueba RT-PCR y se sometió a aislamiento durante 14 días. Luego de este periodo de tiempo tuvo un resultado negativo en la RT-PCR para SARS-CoV2 el 27 de junio de 2020. Luego de 73 días, el 23 de agosto de 2020, el paciente desarrolló síntomas compatibles con una segunda infección obteniendo un resultado positivo en la RT-PCR el 24 de agosto de 2020. Durante este segundo episodio, la saturación de oxígeno se mantuvo entre 92-95 % y las pruebas bioquímicas se mantuvieron dentro de los valores normales.

La investigación de IgG (anticuerpos con ELISA) fue negativo el 27 de agosto de 2020, posiblemente indicando una falta de respuesta inmune fuerte y detectable o una disminución de anticuerpos en el tiempo, a criterio de los autores del reporte. Luego, el 3 de octubre de 2020, se detectó la IgG en un ratio de 6.2 (valor de referencia <0.8). Se evaluaron las variaciones en ambos genomas identificados por Freebayes y confirmados manualmente. Un total de 118 variaciones fueron detectadas y 46 variaciones tenían una frecuencia de variación por encima del 30%. Se determinó que los genomas secuenciados de cada una de las muestras fueron diferentes con perfil SNP distintos de SARS-CoV-2.

Recurrent COVID-19 including evidence of reinfection and enhanced severity in thirty Brazilian healthcare workers (Adrielle Dos Santos et al. 2021)

Se trata de un estudio considerado como observacional de serie de casos y de casos y controles de 33 pacientes adultos quienes tenían síntomas y al menos 2 resultados positivos de infección por SARS-CoV-2 en pruebas de RT-PCR. La enfermedad recurrente fue definida por un nuevo episodio de síntomas luego de una recuperación clínica completa y haber cumplido un aislamiento por 14 días desde el inicio de síntomas, con al menos 7 días sin síntomas. Tanto el primer como segundo episodio fueron confirmados por RT-PCR.

Los pacientes mostraron una mayor frecuencia de síntomas asociados con severidad de enfermedad en la recurrencia, comparado con primer episodio; sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. En 2 casos recurrentes se obtuvo el genoma con cobertura del 99.8% en el segundo episodio. Las dos secuencias, tanto

del primer y segundo episodio sintomático de un único paciente fueron de diferentes clados (linajes b1 y b180), lo cual es compatible con una reinfección.



Clinical, virologic and immunologic features of a mild case of SARS-CoV-2 reinfection (Vetter et al. 2021)

Se reporta el caso de una mujer de 36 años con una reinfección por SARS-CoV-2 luego de un periodo de 6 meses. En ambos episodios presentó síntomas leves de COVID-19. Las muestras fueron tomadas con hisopados nasofaríngeos para pruebas de RT-PCR. Las secuencias del genoma viral de la primera y segunda infección fueron recuperadas usando el método de secuencia del genoma entero.

La secuenciación reveló que los virus aislados en cada uno de los episodios fueron diferentes (>99.9 % identidad bp). Se determinó la concentración de anticuerpos durante ambos casos, el título de anticuerpos decayó rápidamente al mes de la primera infección. Sin embargo, se detectó un título alto de anticuerpos luego del cuarto día de reinicio de síntomas aumentando aún más y permaneciendo elevados hasta el mes de seguimiento.



Genomic Evidence of SARS-CoV-2 Reinfection Involving E484K Spike Mutation, Brazil (Nonaka et al. 2021)

Un paciente de 45 años, residente en Salvador (estado de Bahía, noreste de Brasil), administrativo del área sanitaria, sin antecedentes de enfermedades concomitantes, que tenía reuniones frecuentes con médicos de primera línea y equipos de atención médica relacionados con la COVID-19, presentó un cuadro sintomático de infección viral en dos ocasiones (26 de mayo de 2020 y 26 de octubre de 2020). En el primer episodio, el paciente presentó un cuadro sintomático de diarrea, mialgia, astenia y odinofagia durante siete días. Fue medicado con prednisona de 40 mg durante cinco días y volvió a sus actividades normales 21 días después tras la resolución de síntomas. Antes del segundo episodio, el paciente asistió a una reunión con un grupo de médicos, a uno de los cuales se le dio el diagnóstico de COVID-19. El segundo episodio fue más grave en intensidad y duración. El paciente presentó cefalea, malestar general, diarrea, tos y odinofagia que evolucionó a mialgia, ageusia, fatiga muscular, insomnio, leve disnea de esfuerzo y acortamiento de aliento. En ambos episodios, la enfermedad se clasificó como leve y fue manejado de manera ambulatoria sin necesidad de hospitalización. También se tomaron muestras nasofaríngeas para SARS-CoV-2 (mediante RT-PCR), dirigida a tres genes (N, E, RdRp). Estas pruebas fueron positivas para el SARS-CoV-2 con un valor de umbral de ciclo de 25, 26 y 27 para los genes N, E y RdRp en el primer episodio, respectivamente. En el segundo episodio, el paciente tenía una carga viral más alta (por los valores de umbral de ciclo bajos). Cuatro semanas después de la positividad por RT-PCR, en el segundo episodio, una prueba de IgG contra la proteína S1 por quimioluminiscencia arrojó un resultado positivo.



El análisis de la secuencia de los virus de ambos episodios sintomáticos de COVID-19, separados por 147 días en un paciente, encontró que ambas infecciones fueron causadas por diferentes linajes de SARS-CoV-2, lo que confirmaría la reinfección. En el primer episodio se detectó el linaje B.1.1.33, mientras que en la segunda infección se detectó el linaje P.2 (B.1.1.28.2). Además, se identificaron varias mutaciones que distinguen los dos genomas, dos de los cuales estaban en la proteína spike del virus, en la primera infección (mutación S: G1219C) y en la segunda infección (mutación S: E484K). Los exámenes de anticuerpos mostraron una correlación de respuesta inmunitaria.



Evidence of SARS-CoV-2 reinfection without mutations in Spike protein (Kulkarni et al. 2021)


En este estudio se reportan dos casos, uno definido y un caso probable de reinfección por SARS-CoV-2 durante la vigilancia epidemiológica. El primer caso, se trata de un trabajador de salud de 61 años, que dio positivo para SARS-CoV-2 en la prueba RT-PCR como parte del seguimiento de contactos (31 de agosto de 2020). Después de un episodio de infección asintomática y cuarentena domiciliar, dio negativo posteriormente. Sin antecedentes de viajes, reportó debilidad en la segunda semana de noviembre y desarrolló tos, dos días después el 14 de noviembre de 2020 volvió a dar positivo para SARS-CoV-2 con una enfermedad leve. La secuenciación del genoma viral reveló la presencia de 10 variaciones únicas entre los genomas virales de ambos episodios y no se observaron cambios en la proteína spike.




El segundo caso, es un paciente varón de 38 años que fue trasladado al hospital, el día 4 de noviembre de 2020, con síntomas de dolor de cabeza y fiebre y dio positivo para SARS-CoV-2 mediante prueba de RT-PCR. Después de un día de síntomas, el paciente se mantuvo asintomático. El 22 de noviembre de 2020, el paciente volvió a tener síntomas (fiebre). La muestra recolectada ese día dio positivo para SARS-CoV-2 mediante prueba de RT-PCR. Además de los cinco días de fiebre después de la prueba, no presentó más síntomas agregados. En este caso, la secuenciación del genoma viral mostró la presencia de tres variaciones únicas entre ambos episodios y un gran número de variantes compartidas. Una de las variaciones únicas en el segundo episodio fue en la proteína spike.

El análisis de la secuencia de los virus de ambos periodos en los dos casos de reinfección, mostró que los cuatro genomas virales pertenecían al clado 20B y portaban la mutación D614G en la proteína spike. Si bien el caso 1, es un caso claro de reinfección con una secuenciación del genoma que reveló 10 variaciones únicas entre las cepas virales, el caso 2 permanece confuso por tres variaciones únicas en 18 días. Por lo tanto, se presentó un caso de reinfección confirmada y un probable por SARS-CoV-2.

Confirmed Reinfection with SARS-CoV-2 Variant VOC-202012/01 (Harrington et al. 2021)



Un paciente varón de 78 años con antecedentes de diabetes mellitus tipo 2, nefropatía diabética en hemodiálisis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), apnea del sueño mista central y obstructiva, cardiopatía isquémica, sin antecedentes de inmunosupresión, que presentó el 2 de abril de 2020, fiebre durante la hemodiálisis. No presentó otros síntomas y fue dado de alta. Tuvo una enfermedad leve con una recuperación sin incidentes. Se le tomó una prueba RT-PCR mediante hisopado nasofaríngeo y orofaríngeo que salió positivo para SARS-CoV-2 con un umbral del ciclo del gen E (Ct) de 26,8 y del gen ORF1a de 26,4. Asimismo, el 14 de diciembre de 2020 se realizó una prueba de RT-PCR dirigida al gen E y ORF1a, con valores de Ct de 27,5 y 27,9, respectivamente. El mismo día, el paciente se presentó al centro de hemodiálisis con un historial de disnea de tres días de evolución que había empeorado durante la noche. Fue llevado en ambulancia con disnea marcada, incapaz de hablar, con hipoxia severa, procediéndose a intubarlo de emergencia. Se le diagnosticó neumonía grave por COVID-19, complicada con infarto de miocardio con el resultado de bloqueo trifascicular y disociación auriculoventricular, y edema pulmonar. Ingresó a la unidad de cuidados intensivos y fue tratado con antibióticos, corticoides, estimulación cardíaca, soporte vasopresor hemodinámico y hemodiálisis.




El análisis de la secuencia obtuvo una cobertura del genoma del 85,92 % en la muestra obtenida el 2 de abril, que pertenecía al linaje B.2, sin que se observaran mutaciones en la región S. Además, se obtuvo una cobertura del genoma del 95,6% en la muestra del 8 de diciembre de 2020, que pertenecía al linaje B.1.1.7 y acumuló 18 reemplazos de aminoácidos en todo el genoma. Los reemplazos de aminoácidos en la región S fueron: N501Y, A570D, D614G, P681H, T761I, S982A y D1118H. Además, las deleciones estaban presentes en la región spike: Y144 (21991–21993) y HV 69–70 (21765–21770). Los resultados confirman un caso de reinfección por SARS-CoV-2 de un linaje diferente (nueva variante VOC-202012/01) ocho meses después de la infección inicial, en ausencia de inmunodepresión significativa.




Clinical, Serological, Whole Genome Sequence Analyses to Confirm SARS-CoV-2 Reinfection in Patients From Mumbai, India (Shastri et al. 2021)


Se reportan cuatro casos (A, B, D, E) de reinfección sintomática 93 días después de una infección moderada por SARS-CoV-2. El paciente A, un varón de 27 años desarrolló dolor de garganta y rinitis dos días después de dar positivo a la prueba de RT-PCR y se recuperó por completo dos días después. El paciente B, varón de 31 años permaneció asintomático con un resultado positivo para RT-PCR. Ambos pacientes (A y B) dieron negativo a la prueba RT-PCR, 4 y 3 días luego de la realización de la primera prueba, respectivamente. Posteriormente, el día 64 y 62 ambos pacientes desarrollaron síntomas similares a COVID-19 (el paciente A reportó fiebre, tos y mialgia que duró una



semana, mientras que el paciente B tuvo mialgia durante dos días), respectivamente. El paciente A dio positivo a la prueba de RT-PCR el día 65 (un día después del inicio de los síntomas) y el paciente B, el día 64 (dos días después del inicio de los síntomas). Por otro lado, el primer episodio de la paciente D, una mujer de 24 años fue sintomática y dio positivo un día después de la aparición de los síntomas en la prueba de RT-PCR para SARS-CoV-2. Los síntomas incluyeron dolor de garganta, rinitis, mialgias que duraron cinco días. Desde la primera prueba de RT-PCR con resultado positivo, el paciente en el día 52 desarrolló síntomas compatibles con COVID-19 (dolor de garganta, tos, fiebre, mialgias y fatiga), dos días después (día 54) dio positivo para RT-PCR. La mayoría de síntomas resolvieron en tres semanas, a excepción de la fatiga que persistió por más de un mes. Cabe resaltar que los pacientes A, B y D fueron hospitalizados durante ambos episodios para aislamiento y seguimiento y presentaron frecuencias respiratorias, oximetría de pulso y radiografías de tórax normales durante ambos episodios.



Por su parte, el paciente E, una mujer con hipertensión arterial controlada de 51 años que trabaja como técnica de laboratorio para el diagnóstico de COVID-19, desarrolló un primer episodio de tos, fiebre, mialgia y dio positivo para la prueba RT-PCR para SARS-CoV-2, dos días después del inicio de los síntomas. La fiebre remitió en cinco días, pero persistió la fatiga. Desde la primera prueba positiva, el día tres se le realizó una prueba RT-PCR, la cual fue negativa. El día 136, el paciente desarrolló síntomas compatibles con COVID-19 (fiebre, tos, dificultad para respirar, mialgia, náuseas y dolor abdominal) y el día 139 dio positivo en la prueba RT-PCR. La fiebre duró ocho días, pero la dificultad para respirar y la fatiga persistieron por más de seis semanas. Fue hospitalizada para aislamiento y seguimiento en el primer episodio, pero fue tratada de forma ambulatoria durante el segundo episodio. Su frecuencia respiratoria y oximetría de pulso fueron normal en ambos episodios; sin embargo, se le tomó una tomografía de tórax durante el segundo episodio, la cual demostró neumonía y fibrosis pulmonar. En los cuatro pacientes, el segundo episodio de reinfección fue más sintomático, duró más tiempo y fue subjetivamente peor.



El análisis de la secuencia reveló que, las muestras del primer y segundo episodio de infección de los cuatro pacientes son predominantemente del clado 19A y 20A del SARS-CoV-2. Los clados del primer y segundo episodio fueron 20A y 19A en el paciente A, 20B y 20B en el paciente B, 19A y 20B en el paciente D, y 19A y 20B en el paciente E, respectivamente. Además, el análisis del linaje reveló la distribución de las ocho muestras con variaciones de los linajes B, incluidos B, B.1, B.1.80 y B.1.1.32. El análisis de mutaciones de las muestras reveló 42 distintas mutaciones en las muestras de los cuatro pacientes (22 mutaciones no sinónimas, 17 sinónimas y 2 UTR cadena arriba y 1 UTR cadena abajo). Las muestras de los pacientes D y E y sus secuencias f / u se agruparon en diferentes clados. Los autores concluyen que se presentó evidencia fuerte de reinfección por SARS-CoV-2 con respuesta de anticuerpos en los pacientes D y E,

evidencia débil de posible reinfección en el paciente A y no se pudo comprobar la reinfección en el paciente B.

Genomic evidence for reinfection with SARS-CoV-2: a case study (Tillett et al. 2021)

Este artículo corresponde a un reporte de caso de un paciente de 25 años con síntomas de una infección respiratoria viral que fue positivo a SARS-CoV-2 con la prueba RT-PCR realizada en abril de 2020 en los EE. UU. Los síntomas se resolvieron en el lapso de tres semanas con dos pruebas posteriores negativas de amplificación de ácidos nucleicos. El paciente permaneció en buen estado de salud hasta dos meses después del inicio de los síntomas del primer episodio, cuando presentó fiebre, cefalea, tos y diarrea. Los síntomas empeoraron en cinco días y tuvo que ser hospitalizado por insuficiencia respiratoria. La prueba del RT-PCR fue positiva en este segundo episodio, así como los anticuerpos IgG/IgM para SARS-CoV-2.

Considerando los dos episodios sintomáticos compatibles con COVID-19, dos especímenes reactivos para SARS-CoV-2 separados por un periodo de recuperación, con dos pruebas negativas separadas por un periodo de 48 días; los investigadores decidieron realizar la secuenciación genética de los virus asociados con cada uno de los episodios. Los datos de la secuenciación indicaron que el virus del primer episodio (especimen A) era un miembro del clado 20C, con la identificación de las cinco posiciones de mutaciones y las bases que describen el clado. El espécimen B (segundo episodio) también era miembro del clado 20C, con la identificación de las mutaciones definitorias C3037T, C14408T, A23403G, C1059T y G25563T. Además de poseer las mutaciones clave del clado 20C, el espécimen A poseía cinco variantes de nucleótidos únicas (SNV) adicionales comparado con el genoma de referencia. Los datos de la secuencia del espécimen B mostraron seis SNV adicionales y una mutación en la posición 14407, adyacente al C14408T, registrado como una variante multinucleótido (MNV) en las posiciones 14407-14408 del genoma. Seis MNV eran compartidos entre el espécimen A y B, los cinco que definen el clado 20C, y C241T. El espécimen A tenía cuatro SNV que estaban ausentes en el espécimen B, mientras que el espécimen B tenía siete SNV, ausentes en el espécimen A.

Según los investigadores, los datos obtenidos apoyan una reinfección con SARS-CoV-2. Para que el espécimen A sufra de mutaciones y se convierta en el espécimen B, el virus debió haber presentado una tasa de 83.64 sustituciones por año, una tasa que claramente excede la de 23.12 comúnmente observada. Sin embargo, de gran significancia, son cuatro de los loci discordantes observados entre el espécimen A y el espécimen B podrían ser reversiones específicas de los genotipos ancestrales. La probabilidad de que esto ocurra es remota y virtualmente asegura que estas son dos distintas infecciones virales. Los investigadores señalan que se tal cambio de base en verdad ocurrió en ese periodo de tiempo; entonces la importancia de los especímenes



A y B puede elevarse desde un caso posible de reinfección a un caso de evolución de alta tasa dentro de un mismo individuo. Ambos especímenes A y B pertenecen al clado 20C, el cual es predominante observado en el estado de Nevada.



La discordancia genética de los dos especímenes de SARS-CoV-2 fue mayor de lo que se esperaría debido a una evolución a corto plazo. Por lo tanto, esto sugiere que el paciente se infectó por SARS-CoV-2 en dos oportunidades diferentes y por virus genéticamente distintos.

Assessment of the risk of SARS-CoV-2 reinfection in an intense re-exposure setting (Abu-Raddad et al. 2020)

Se trata de un estudio que reporta la recolección de 299 muestras de hisopado nasofaríngeo luego de 45 días de la primera infección de 243 personas en Qatar. Los resultados de cada hisopado mostraron que 54 casos tenían evidencia de reinfección. De ellos, casi todos los casos eran varones artesanos o trabajadores manuales. La mediana de la edad fue 33 años con un rango de 16 a 57 años y la mediana del tiempo entre la obtención de la primera muestra de hisopado y la segunda fue de 64,5 días con un rango de 45 a 129. Asimismo, se reporta que 23 casos fueron diagnosticados en un centro de salud, lo que sugiere la presencia de síntomas, mientras que 31 casos se identificaron de manera incidental, a través de campañas y encuestas aleatorias o rastreo de contactos, lo que sugiere que fueron oligosintomáticos o asintomáticos. Por otro lado, nueve de los 54 casos fueron hospitalizados. La prueba de anticuerpos estuvo disponible para 48 de las 243 personas evaluadas, encontrando que 30 personas tenían anticuerpos detectables.



Se recuperaron las muestras emparejadas de la muestra de hisopado de 23 de los 54 pacientes. El análisis de la secuenciación del genoma viral en 12 casos con secuenciación adecuada, encontró que para dos casos hubo evidencia concluyente de reinfección con múltiples cambios de frecuencia alélica y presencia de una mutación D614G (23403bp A> G). Asimismo, en otros dos casos (a pesar de que uno de los genomas era de baja calidad), había suficiente evidencia de diferencias, incluida la presencia de la mutación D614G, lo que evidencia una reinfección. Por lo tanto, se presentaron cuatro casos de reinfección confirmada de SARS-CoV-2.

A case of SARS-CoV-2 reinfection in Ecuador (Prado-Vivar et al. 2020)

Se trata de una correspondencia que informó el caso de reinfección en un paciente en Ecuador, con positividad en dos ocasiones a SARS-CoV-2 por RT-PCR (20 de mayo y 22 de julio de 2020). La primera infección confirmada por laboratorio fue sintomática leve con una completa recuperación. Después de cuatro semanas, la segunda infección confirmada con laboratorio fue de mayor gravedad. El análisis de la secuencia genómica de los especímenes de los dos episodios reveló diferentes variantes del SARS-CoV-2.

El análisis filogenético identificó que la variante del primer evento pertenecía al clado 20A y al linaje B1.p9 en GISAID. La variante de la segunda infección pertenecía al clado 19B y al linaje A.1.1 en GISAID. Se observaron altos niveles de IgM e IgG específicos contra SARS-CoV-2 en el segundo evento.



Se resalta que la prueba de anticuerpos realizada durante la primera infección mostró la presencia de anticuerpos IgM específicos contra SARS-CoV-2 pero no se detectaron IgG. La muestra para esta prueba fue tomada cuatro días después del inicio de los síntomas; por lo tanto, no es posible determinar si esta infección fue capaz de inducir la producción de respuesta subsecuente con IgG. El segundo evento mostró altos niveles de IgM e IgG contra SARS-CoV-2. El incremento de IgG podría estar asociado con una respuesta humoral previa comparado con la prueba cualitativa negativa del primer episodio.

Evidence of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Reinfection After Recovery from Mild Coronavirus Disease 2019 (Lee et al. 2020)



Un paciente de 21 años con antecedentes de rinitis alérgica, el 5 de marzo de 2020 reportó dolor de garganta y tos productiva con una cantidad pequeña de esputo con persistencia de los síntomas durante una semana. El 11 de marzo de 2020, se recolectaron muestras por hisopado nasofaríngeo y orofaríngeo del paciente y dio positivo para SARS-CoV-2 por lo cual fue hospitalizado. Al inicio, el paciente mostró una enfermedad leve con signos vitales estables sin hallazgos anormales en la radiografía de tórax y tomografía computarizada, con resultados de laboratorio dentro de rangos normales (proteína C reactiva [1,9 mg/L] y procalcitonina [$<0,02$ ng/L]). El paciente recibió atención sintomática con antitusígenos orales y omeprazol. El día 15 de hospitalización (25 de marzo de 2020) cursa asintomático y dio negativo por RT-PCR (26 de marzo y 27 de marzo de 2020), por lo que fue dado de alta el 30 de marzo de 2020. Al egreso, el paciente refirió síntomas de las vías respiratorias superiores (tos no productiva y dolor de garganta). Seis días después del alta (5 de abril de 2020), el paciente informó agravamiento de la tos productiva. Un día después, la muestra de hisopado nasofaríngeo y orofaríngeo fue nuevamente positiva a la prueba de RT-PCR. El paciente presentó síntomas leves y resultados de laboratorios en rangos normales al igual que en la infección inicial. Durante la segunda hospitalización, recibió atención sintomática para síntomas leves (tos productiva) y los síntomas desaparecieron el día 4 de la segunda hospitalización (9 de abril de 2020). El paciente dio negativo a la prueba RT-PCR el 17 y 19 de abril de 2020 y fue dado de alta el 25 de abril de 2020. Cinco días después del alta (30 de abril de 2020), durante su aislamiento, el paciente volvió al hospital y reportó tener dolor de garganta y tos productiva. Tras la visita al hospital, el paciente tuvo resultado positivos para RT-PCR. Los síntomas remitieron al día siguiente permaneciendo asintomático, y se le tomaron dos pruebas RT-PCR (4 y 6 de mayo de 2020) que salieron negativas y el paciente fue dado de alta (11 de mayo de 2020).





El análisis de la secuencia de las variantes de ARN viral del paciente que se analizó en tres puntos en el tiempo (en el diagnóstico inicial, durante el seguimiento y en la reinfección después de la recuperación), mostró un total de 8 variantes con frecuencia alélica variante (VAF) superior al 99,0% en el genoma viral de la primera infección. De estas variantes, nsp6 L37F y ORF3a G251V fueron las sustituciones clave que caracterizaron al clado "V". El perfil de la variante de esta cepa de la primera infección se mantuvo sin cambios durante el periodo de hospitalización. En la segunda infección, surgieron 14 variantes, en particular, la sustitución D614G en proteína S (VAF: 84,8%), lo que implica que este genoma corresponde a otro clado ("G"). Asimismo, se detectaron cuatro sustituciones adicionales (VAF: 79,4% -92,1%) acompañando a la proteína S D614G (5'UTR 241C> T [VAF: 79,4%], nsp3 F106F [VAF: 88,7%], P323L [VAF: 92,1%] y ORF3a Q57H [VAF: 80,0%]). La evidencia molecular es fuerte a favor de una reinfección con una cepa de SARS-CoV-2 genéticamente distinta.


Evidence of SARS-CoV-2 re-infection with a different genotype (Colson et al. 2020)

Un paciente de 70 años que vivía en una residencia para adultos mayores por trastornos del comportamiento y de la memoria, el 22 de abril de 2020 desarrolló fiebre y tos, con una saturación de oxígeno de 95%. Le realizaron hisopado nasofaríngeo con resultado positivo para la prueba de RT-PCR, además, de una tomografía computarizada de tórax con mínimas imágenes en vidrio esmerilado en ambos campos pulmonares. Posteriormente, el paciente se recuperó por completo y se le realizaron otras muestras nasofaríngeas recogidas los días 8, 14 y 18 de mayo que resultaron negativas para RT-PCR. Por otro lado, Las pruebas serológicas realizadas por inmunoensayo quimioluminiscente (CLIA) mostraron seroconversión de IgG. Dos semanas después del inicio de los síntomas tuvo IgG negativa (5 de mayo), mientras que una muestra de suero recolectada dos semanas después de la muestra anterior fue IgG positiva (18 de mayo). El 19 de agosto, el paciente volvió a dar positivo en la prueba RT-PCR, cuando se tomó una muestra durante un examen realizado en su domicilio y se encontraba asintomático.


El análisis de la secuencia reveló que la secuencia del genoma (20879 nucleótidos no contiguos; IHU-3844/2020) de la primera infección fue la más relacionada con las cepas del clado 20A de Nextrain que circularon durante el primer brote en Marsella. Asimismo, el genoma de la segunda reinfección (France/ PAC-IHU-1347/2020) pertenecía al linaje Marseille 4, que surgió en el área geográfica del paciente durante el segundo brote con una diferencia de 34 nucleótidos entre las muestras. Cabe resaltar que, once mutaciones que son características del linaje Marseille 4 (C4543U, G5629U, G9526U, C11497U, G13993U, G15766U, A16889G, G17019U, G22992A, G28975C, G29399) estuvieron ausentes en el genoma de la primera infección, mientras que dos mutaciones (C2416U, G8371U) que son características del genotipo identificado en la primera infección estaban ausentes en la segunda reinfección. Este reporte corresponde a un caso de reinfección por SARS-CoV-2 con respuesta de anticuerpos luego de cuatro

meses de la primera infección con una nueva variante del virus cuya evidencia molecular es fuerte a favor de una reinfección.


Reinfection of SARS-CoV-2 in an immunocompromised patient: a case report (Mulder et al. 2020)



Un paciente de 89 años que padecía macroglobulinemia de Waldenström tratada con terapia de depleción de células B, se presentó en el servicio de urgencias con fiebre, tos intensa y recuento de linfocitos de 0.4×10^9 células / L. Le realizaron hisopado nasofaríngeo para una prueba de RT-PCR que dio positiva para SARS-CoV-2 y fue dada de alta luego de cinco días. A excepción de la fatiga persistente, los síntomas desaparecieron por completo.



Dos días después de un nuevo tratamiento de quimioterapia y a 59 días después del inicio del primer episodio de enfermedad por COVID-19, el paciente volvió al servicio de urgencias presentando fiebre, tos, dificultad para respirar, saturación de oxígeno de 90% y frecuencia respiratoria de 40 ventilaciones por minuto. Le volvieron a realizar hisopado nasofaríngeo para una prueba de RT-PCR con resultado positivo. En los días 4 y 6, se analizó el suero del paciente para detectar anticuerpos contra el SARS-CoV-2 utilizando el anticuerpo total Wantai SARS-CoV-2 y los ensayos de inmunoglobulina M por inmunoabsorción ligado a enzimas; ambos fueron negativos. Al día 8, el estado del paciente se deterioró y falleció dos semanas después.



El análisis de la secuencia de los virus de ambos periodos sintomáticos de COVID-19, mostró que las dos cepas se diferenciaron en 10 posiciones de nucleótidos en los genes ORF1a (4), ORF 1b (2), Spike (2), ORF3a (1) y M (1) y las secuencias no se agruparon. La evidencia molecular es fuerte a favor de una reinfección por el SARS-CoV-2.

Reinfection with SARS-CoV-2 and Failure of Humoral Immunity: a case report (Goldman et al. 2020)


Se trata de un *preprint*, publicado en el repositorio medRxiv el 25 de setiembre de 2020 y recuperado por PubMed, que informa el caso de un paciente de 60 años que vivía en una residencia para adultos mayores (historia de enfisema severo con uso de oxígeno e hipertensión) que fue hospitalizado por neumonía severa por SARS-CoV-2. El paciente volvió a la residencia después de tener pruebas negativas en los días 39 y 41 de la hospitalización. En el día 140 después de su primera prueba positiva de RT-PCR, el paciente regresó a la emergencia por tos y dificultad respiratoria y la prueba de SARS-CoV-2 PCR nuevamente resultó positiva. En la segunda infección, la enfermedad fue menos severa que la primera. El análisis de la secuencia mostró que ambos especímenes tenían 10 variantes de nucleótidos intrahuésped (iSNVs); de los cuales 5 en la secuencia del espécimen del primer episodio correspondían al clado 19B y 5 tipos a la secuencia del clado 20A al segundo episodio.

El análisis de la secuencia de los virus de ambos periodos sintomáticos de COVID-19 separados por 140 días en un paciente, encontró una reinfección por nueva cepa que contenía una variante de la variante de la proteína spike D614G. Los exámenes de anticuerpos mostraron una correlación de respuesta inmunitaria.




Asymptomatic reinfection in two healthcare workers from India with genetically distinct SARS-CoV-2 (Gupta et al. 2020)

Acá se reportan dos casos de reinfección asintomática, un varón de 25 años y una mujer de 28 años que era trabajadores de salud de un hospital de la India. Ambos pacientes dieron positivo al SARS-CoV-2 por la prueba de RT-PCR en los días 5 y 17 de mayo de 2020, respectivamente. Asimismo, estuvieron asintomáticos y fueron hospitalizados por normatividad del país, el 5 y 18 de mayo, respectivamente. Posteriormente, ambos pacientes dieron un resultado negativo para el SARS-CoV-2 por RT-PCR los días 13 y 27 de mayo, respectivamente.



Después de reanudar con sus actividades laborales, ambos pacientes dieron positivo nuevamente para el SARS-CoV-2 el 21 de agosto y el 5 de septiembre y dieron negativo luego de 14 días y 6 días, respectivamente. Ambos pacientes volvieron a estar asintomáticos, pero tuvieron una carga viral más alta en el segundo episodio (valores del umbral de ciclos (Ct) de la PCR de 36 y 16,6 para el paciente varón; y 28,16 y 16,92 para la paciente mujer en la primera y segunda infección, respectivamente).



El análisis de la secuencia reveló que ambos especímenes de los dos episodios tenían 9 y 10 variantes de nucleótidos únicas entre los dos episodios de infección para el paciente varón y la paciente mujer, respectivamente. De las variantes únicas entre las muestras, se observaron siete variantes para cada uno de los individuos mapeados. Cabe resaltar que, se encontró una variante genética 22882T> G (S: N440K) durante la reinfección de la paciente mujer; lo que posiblemente confiere la resistencia a los anticuerpos neutralizantes.

A consideración de los autores, el hecho que la reinfección clínica pueda ocurrir poco después de la primera infección resalta el hecho que tanto los trabajadores de salud como los pacientes que tuvieron una infección previa con SARS-CoV-2 podrían no estar protegidos contra una reinfección. La evidencia molecular es fuerte a favor de una reinfección en los dos casos presentados.

A Case of Early Re-infection with SARS-CoV-2 (Larson et al. 2020)

Un paciente de 42 años que era médico militar, se presentó el 21 de marzo con tos, sensación de alza térmica y mialgias después de una exposición al COVID-19 en su lugar de trabajo. Le realizaron una prueba de RT-PCR con positividad para SARS-CoV-



2. Asimismo, el examen físico no mostró alteraciones significativas y se manejó de manera ambulatoria. El paciente tuvo resolución clínica al día 10 de enfermedad y regresó a su lugar de trabajo sin sintomatología durante los 51 días siguientes al cuadro clínico. El día 24 de mayo, el paciente presentó fiebre, tos, dificultad para respirar y síntomas gastrointestinales, luego de una nueva exposición familiar a la COVID-19. El examen físico del paciente reveló una temperatura de 100.2 °F (38.9), pulso de 119 latidos por minuto, con una presión arterial de 124/87 mmHg, 24 ventilaciones por minuto y una saturación de oxígeno de 92-94 %. Por otro lado, la radiografía de tórax demostró un infiltrado pulmonar y la prueba RT-PCR fue positiva. En este segundo episodio, la enfermedad fue más severa. En relación, al análisis de la secuencia se menciona que en la primera infección se obtuvo una secuencia parcial del genoma que constó de 4126 pares de bases distribuidas por todo el genoma, mientras que en la segunda infección se produjo un genoma completo casi codificante de 27268 pares de bases, con una región de cobertura cero de 50 pares de bases.



El análisis de la secuencia de los virus de ambos periodos sintomáticos de COVID-19 separados por 51 días en un paciente, determinó una reinfección por una nueva cepa (linaje B.1.26) que contenía una variante de la variante de la proteína spike D614G. Los exámenes de anticuerpos mostraron una correlación de respuesta inmunitaria.


Symptomatic SARS-CoV-2 reinfection by a phylogenetically distinct strain (Van Elslande et al. 2020)




Es un reporte de un caso de reinfección sintomática 93 días después de una infección moderada por SARS-CoV-2 en Bélgica. En marzo una mujer de 51 años con un cuadro sintomático con cefalea, fiebre, malestar, tos, dolor torácico y disnea. La RT-PCR de hisopado nasofaríngeo fue positiva para SARS-CoV-2. La paciente fue tratada de manera ambulatoria y permaneció sintomática en casa por cinco semanas.

Luego de tres meses de la remisión del primer episodio sintomático, la paciente volvió a tener los mismos síntomas, aunque con menor intensidad. El hisopado nasofaríngeo fue nuevamente positivo para SARS-CoV-2; lo que sugería reinfección. Los síntomas se resolvieron en una semana y en ese momento la paciente tenía anticuerpos anti nucleocápside del SARS-CoV-2. La secuencia genómica reveló que la infección inicial fue causada por el virus SARS-CoV-2 linaje B.1.1 y la reinfección por el linaje A. Se identificaron once mutaciones en los genomas de las dos cepas (11/29903 diferencias, 99.7% identidad). Los autores consideran que esta diferencia está en línea con otras cepas circulantes hasta ese momento en Bélgica.


COVID-19 re-infection by a phylogenetically distinct SARS-coronavirus-2 strain confirmed by whole genome sequencing (To et al. 2020)



Científicos de la Universidad de Hong Kong, encontraron que los dos episodios que sufrió un paciente, un varón de 33 años, fueron causados por dos cepas de virus con secuencias genómicas diferentes. El paciente adquirió la infección en marzo, en ese momento la enfermedad fue leve y se confirmó la infección. El paciente se recuperó y la prueba PCR se negativizó. Después de este primer episodio, el paciente permaneció en buen estado de salud por cuatro meses y medio. Cuando el paciente fue evaluado como parte de medidas de seguridad al regresar de un viaje a España, la prueba de PCR fue positiva, pero el paciente estaba asintomático. Se realizó la secuencia del genoma usando las muestras respiratorias recogidas durante los dos episodios de COVID-19 del paciente. El análisis comparativo de los genomas condujo a diferenciar la eliminación prolongada del virus de una reinfección.




El segundo episodio fue una infección asintomática y ocurrió 142 días después del primer episodio de infección sintomática. Los genomas virales del primer y segundo episodio pertenecían a diferentes linajes. El genoma de virus del primer episodio contenía un codón de terminación en la posición 64 de ORF8, que conduce al truncamiento de 58 aminoácidos. Otras diferencias incluyeron a 23 nucleótidos y 13 aminoácidos localizados en nueve proteínas. El primer genoma viral era filogenéticamente más cercano a las cepas recogidas en marzo-abril 2020, mientras que el segundo estaba relacionado con las cepas recogidas en julio-agosto 2020.




El análisis epidemiológico, clínico, serológico y genómico confirmó que el paciente tuvo una reinfección y no persistencia de excreción del virus de la primera infección. Los anticuerpos se midieron a los diez días después del inicio de los síntomas en el primer episodio y fueron negativos para IgG anti nucleoproteína del SARS-CoV-2. La prueba serológica realizada después de 5 días de la identificación de la infección asintomática fue positiva.

ANÁLISIS


Según las recomendaciones de los CDC, la confirmación de una reinfección requiere el análisis de la secuencia del genoma viral completo del SARS-CoV-2 de los dos episodios que permita demostrar que las cepas del virus detectado en cada uno de los episodios con RT-PCR positivos sean completamente diferentes. Además, los episodios deben ocurrir en un periodo mayor o igual a 90 días sin tener en cuenta la sintomatología del paciente o entre 45 y 89 días cuando presenta sintomatología de la COVID-19 (Centers for Disease Control Prevention 2020).



Los casos reportados en el presente reporte breve reflejan que la exposición previa al SARS-CoV-2 no garantizaría el desarrollo de una inmunidad permanente. Aunque a la fecha se disponen de reportes documentados de 23 reinfecciones por el SARS-CoV-2 (Shastri et al. 2021, Dhar et al. 2021, Vetter et al. 2021, Nonaka et al. 2021, Kulkarni et al. 2021, Adrielle Dos Santos et al. 2021, Harrington et al. 2021, Abu-Raddad et al. 2020, Prado-Vivar et al. 2020, Lee et al. 2020, Colson et al. 2020, Tillett et al. 2021, Mulder et al. 2020, Goldman et al. 2020, Gupta et al. 2020, Larson et al. 2020, Van Elslande et al. 2020, To et al. 2020), la escasez de pruebas diagnósticas (RT-PCR) durante los primeros meses de la pandemia, el uso de pruebas serológicas como método diagnóstico inicial de la COVID-19 (Schwalb and Seas 2021), y la menor disponibilidad de secuenciación genómica de los casos positivos son una gran limitante en el estudio y determinación de estas reinfecciones; principalmente en los países con una baja oferta de estas tecnologías.




Dado el desafío de detectar la reinfección del SARS-CoV-2 mediante secuenciación genética, se necesita más información que permita comprender la respuesta inmunitaria del huésped contra el SARS-CoV-2. A la fecha, no se conoce con exactitud si estas reinfecciones están influenciadas por las diferencias genómicas virales que evaden la respuesta inmune adquirida ni el tiempo que persiste la inmunidad de memoria luego de una primera infección por SARS-CoV-2 (Babiker et al. 2020). Asimismo, es aún incierto cual es el patrón del grado de severidad de la enfermedad entre los dos episodios. Algunos casos reportados muestran diferencias en la severidad de la enfermedad, encontrándose desde pacientes asintomáticos en el segundo episodio (Colson et al. 2020) hasta casos sintomáticos leves en el primer episodio que desarrollaron una enfermedad por grave en el segundo episodio. Hasta no disponer de mayor información, no se puede saber ni predecir cómo será el segundo episodio en gravedad, con respecto al primero.




El hecho que pueda ocurrir una reinfección con el SARS-CoV-2 hasta ocho meses después de la primera infección es un evento posible según la presente revisión de la literatura. Las reinfecciones sintomáticas con otros coronavirus son comunes y no atípicas dentro de un año después de la primera infección, aun con la presencia de anticuerpos.

Mientras tanto, con el advenimiento de la nueva ola de COVID-19 en el Perú y de las nuevas variantes del SARS-CoV-2, se debe considerar el riesgo de que se presenten reinfecciones; por lo cual es importante que se documenten los episodios de infecciones mediante una prueba de RT-PCR y en los casos sospechosos o que son parte de la vigilancia epidemiológica, la secuenciación del genoma completo viral permitirá identificar reinfecciones y las nuevas variantes que circulan y están por circular en el país.


CONCLUSIÓN



Hasta la fecha (31 de marzo de 2020), se identificaron 18 estudios que describieron casos confirmados de 23 reinfecciones por el SARS-CoV-2. A pesar de este número pequeño de casos frente a los casos de COVID-19 reportados a nivel mundial, no es posible determinar su real magnitud al no poder obtener las pruebas requeridas en todos los casos potenciales. En general, los estudios encontrados corresponden en su mayoría a reportes de casos de diferentes países, múltiples variantes, pacientes con características clínicas diversas y niveles distintos de gravedad entre los episodios, lo cual orienta a que no se pueda determinar que pacientes serían los potenciales afectados de estas reinfecciones. Sin embargo, considerando las recomendaciones de los CDC para la investigación de los posibles casos de reinfecciones, como son la determinación de la infección por el SARS-CoV-2 mediante una prueba de RT-PCR y secuenciación genómica, es todo un desafío diagnosticar una reinfección considerando los problemas logísticos y de capacidad operativa que tienen los laboratorios durante esta pandemia, como por ejemplo: El almacenamiento de las muestras del primer episodio, la identificación de los potenciales casos y la subsecuente confirmación de las diferencias genómicas entre las cepas.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 
- Abu-Raddad, L. J., H. Chemaitelly, J. A. Malek, A. A. Ahmed, Y. A. Mohamoud, S. Younuskunju, H. H. Ayoub, Z. Al Kanaani, A. Al Khal, E. Al Kuwari, A. A. Butt, P. Coyle, A. Jeremijenko, A. H. Kaleeckal, A. N. Latif, R. M. Shaik, H. F. A. Rahim, H. M. Yassine, M. G. Al Kuwari, H. E. Al Romaihi, M. H. Al-Thani, and R. Bertollini. 2020. "Assessment of the risk of SARS-CoV-2 reinfection in an intense re-exposure setting." *Clin Infect Dis*. doi: 10.1093/cid/ciaa1846.
- Adrielle Dos Santos, L., P. G. G. Filho, A. M. F. Silva, J. V. G. Santos, D. S. Santos, M. M. Aquino, R. M. de Jesus, M. L. D. Almeida, J. S. da Silva, D. M. Altmann, R. J. Boyton, C. Alves Dos Santos, C. N. O. Santos, J. C. Alves, I. L. Santos, L. S. Magalhães, Emma Belitardo, Djpg Rocha, J. P. P. Almeida, L. G. C. Pacheco, Ergr Aguiar, G. S. Campos, S. I. Sardi, R. H. Carvalho, A. R. de Jesus, K. F. Rezende, and R. P. de Almeida. 2021. "Recurrent COVID-19 including evidence of reinfection and enhanced severity in thirty Brazilian healthcare workers." *J Infect* 82 (3):399-406. doi: 10.1016/j.jinf.2021.01.020.
- Babiker, A., C. Marvil, J. J. Waggoner, M. Collins, and A. Piantadosi. 2020. "The Importance and Challenges of Identifying SARS-CoV-2 Reinfections." *J Clin Microbiol*. doi: 10.1128/jcm.02769-20.
- Centers for Disease Control Prevention. 2020. "Common investigation protocol for investigating suspected SARS-CoV-2 reinfection." In. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/php/reinfection.html> (accessed 29 de marzo de 2021).
- Colson, P., M. Finaud, N. Levy, J. C. Lagier, and D. Raoult. 2020. "Evidence of SARS-CoV-2 re-infection with a different genotype." *J Infect*. doi: 10.1016/j.jinf.2020.11.011.
- Cucinotta, D., and M. Vanelli. 2020. "WHO Declares COVID-19 a Pandemic." *Acta Biomed* 91 (1):157-160. doi: 10.23750/abm.v91i1.9397.
- Dhar, M. S., A. Vivekanand, B. Uppili, N. Tyagi, P. Sharma, S. Tiwari, R. Vs, R. Marwal, A. Kanakan, A. M. Khan, R. Pandey, M. Jais, S. Gogoi, A. Shewale, T. Nale, S. Kabra,



- M. Faruq, S. Singh, A. Agrawal, and P. Rakshit. 2021. "Reinfection or Reactivation: Genome based two distinct SNP profile of SARS-CoV2 re-positivity in an Indian case." *J Med Virol*. doi: 10.1002/jmv.26948.
- Goldman, J. D., K. Wang, K. Roltgen, S. C. A. Nielsen, J. C. Roach, S. N. Naccache, F. Yang, O. F. Wirz, K. E. Yost, J. Y. Lee, K. Chun, T. Wrin, C. J. Petropoulos, I. Lee, S. Fallen, P. M. Manner, J. A. Wallick, H. A. Algren, K. M. Murray, Y. Su, J. Hadlock, J. Jeharajah, W. R. Berrington, G. P. Pappas, S. T. Nyatsatsang, A. L. Greninger, A. T. Satpathy, J. S. Pauk, S. D. Boyd, and J. R. Heath. 2020. "Reinfection with SARS-CoV-2 and Failure of Humoral Immunity: a case report." *medRxiv*. doi: 10.1101/2020.09.22.20192443.
- Gong, Y., T. C. Ma, Y. Y. Xu, R. Yang, L. J. Gao, S. H. Wu, J. Li, M. L. Yue, H. G. Liang, X. He, and T. Yun. 2020. "Early Research on COVID-19: A Bibliometric Analysis." *Innovation (N Y)* 1 (2):100027. doi: 10.1016/j.xinn.2020.100027.
- Gupta, V., R. C. Bhoyar, A. Jain, S. Srivastava, R. Upadhayay, M. Imran, B. Jolly, M. K. Divakar, D. Sharma, P. Sehgal, G. Ranjan, R. Gupta, V. Scaria, and S. Sivasubbu. 2020. "Asymptomatic reinfection in two healthcare workers from India with genetically distinct SARS-CoV-2." *Clin Infect Dis*. doi: 10.1093/cid/ciaa1451.
- Harrington, D., B. Kele, S. Pereira, X. Couto-Parada, A. Riddell, S. Forbes, H. Dobbie, and T. Cutino-Moguel. 2021. "Confirmed Reinfection with SARS-CoV-2 Variant VOC-202012/01." *Clin Infect Dis*. doi: 10.1093/cid/ciab014.
- Kulkarni, O., S. Narreddy, L. Zaveri, I. G. Kalal, K. B. Tallapaka, and D. T. Sowpati. 2021. "Evidence of SARS-CoV-2 reinfection without mutations in Spike protein." *Clin Infect Dis*. doi: 10.1093/cid/ciab136.
- Larson, D., S. L. Brodniak, L. J. Voegtly, R. Z. Cer, L. A. Glang, F. J. Malagon, K. A. Long, R. Potocki, D. R. Smith, C. Lanteri, T. Burgess, and K. A. Bishop-Lilly. 2020. "A Case of Early Re-infection with SARS-CoV-2." *Clin Infect Dis*. doi: 10.1093/cid/ciaa1436.
- Lauring, A. S., and E. B. Hodcroft. 2021. "Genetic Variants of SARS-CoV-2-What Do They Mean?" *Jama* 325 (6):529-531. doi: 10.1001/jama.2020.27124.
- Lee, J. S., S. Y. Kim, T. S. Kim, K. H. Hong, N. H. Ryoo, J. Lee, J. H. Park, S. I. Cho, M. J. Kim, Y. G. Kim, B. Kim, H. S. Shin, H. S. Oh, M. S. Seo, T. R. Gwon, Y. Kim, J. S. Park, B. S. Chin, W. B. Park, S. S. Park, and M. W. Seong. 2020. "Evidence of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Reinfection After Recovery from Mild Coronavirus Disease 2019." *Clin Infect Dis*. doi: 10.1093/cid/ciaa1421.
- Lou, J., S. J. Tian, S. M. Niu, X. Q. Kang, H. X. Lian, L. X. Zhang, and J. J. Zhang. 2020. "Coronavirus disease 2019: a bibliometric analysis and review." *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 24 (6):3411-3421. doi: 10.26355/eurrev_202003_20712.
- Mulder, M., Dsjm van der Vegt, B. B. Oude Munnink, C. H. GeurtsvanKessel, J. van de Bovenkamp, R. S. Sikkema, E. M. G. Jacobs, M. P. G. Koopmans, and M. C. A. Wegdam-Blans. 2020. "Reinfection of SARS-CoV-2 in an immunocompromised patient: a case report." *Clin Infect Dis*. doi: 10.1093/cid/ciaa1538.
- Nam, H. H., and M. G. Ison. 2019. "Respiratory syncytial virus infection in adults." *Bmj* 366:l5021. doi: 10.1136/bmj.l5021.
- Nonaka, C. K. V., M. M. Franco, T. Gräf, C. A. de Lorenzo Barcia, R. N. de Ávila Mendonça, K. A. F. de Sousa, L. M. C. Neiva, V. Fosenca, A. V. A. Mendes, R. S. de Aguiar, M. Giovanetti, and B. S. de Freitas Souza. 2021. "Genomic Evidence of SARS-CoV-2 Reinfection Involving E484K Spike Mutation, Brazil." *Emerg Infect Dis* 27 (5). doi: 10.3201/eid2705.210191.
- Oliveira, Maria Helena Santos de, Giuseppe Lippi, and Brandon Michael Henry. 2021. "Sudden rise in COVID-19 case fatality among young and middle-aged adults in the south of Brazil after identification of the novel B.1.1.28.1 (P.1) SARS-CoV-2 strain: analysis of data from the state of Parana." *medRxiv*:2021.03.24.21254046. doi: 10.1101/2021.03.24.21254046.
- Prado-Vivar, B., M. Becerra-Wong, J. J. Guadalupe, S. Márquez, B. Gutierrez, P. Rojas-Silva, M. Grunauer, G. Trueba, V. Barragán, and P. Cárdenas. 2020. "A case of SARS-CoV-2 reinfection in Ecuador." *Lancet Infect Dis*. doi: 10.1016/s1473-3099(20)30910-5.

- Schwalb, A., and C. Seas. 2021. "The COVID-19 Pandemic in Peru: What Went Wrong?" *Am J Trop Med Hyg*. doi: 10.4269/ajtmh.20-1323.
- Shaman, J., and M. Galanti. 2020. "Will SARS-CoV-2 become endemic?" *Science* 370 (6516):527-529. doi: 10.1126/science.abe5960.
- Shastri, J., S. Parikh, S. Agrawal, N. Chatterjee, M. Pathak, S. Chaudhary, C. Sharma, A. Kanakan, V. A. J. Srinivasa Vasudevan, R. Maurya, S. Fatihi, L. Thukral, A. Agrawal, L. Pinto, R. Pandey, and S. Sunil. 2021. "Clinical, Serological, Whole Genome Sequence Analyses to Confirm SARS-CoV-2 Reinfection in Patients From Mumbai, India." *Front Med (Lausanne)* 8:631769. doi: 10.3389/fmed.2021.631769.
- Tillett, R. L., J. R. Sevinsky, P. D. Hartley, H. Kerwin, N. Crawford, A. Gorzalski, C. Laverdure, S. C. Verma, C. C. Rossetto, D. Jackson, M. J. Farrell, S. Van Hooser, and M. Pandori. 2021. "Genomic evidence for reinfection with SARS-CoV-2: a case study." *Lancet Infect Dis* 21 (1):52-58. doi: 10.1016/s1473-3099(20)30764-7.
- To, K. K., I. F. Hung, J. D. Ip, A. W. Chu, W. M. Chan, A. R. Tam, C. H. Fong, S. Yuan, H. W. Tsoi, A. C. Ng, L. L. Lee, P. Wan, E. Tso, W. K. To, D. Tsang, K. H. Chan, J. D. Huang, K. H. Kok, V. C. Cheng, and K. Y. Yuen. 2020. "COVID-19 re-infection by a phylogenetically distinct SARS-coronavirus-2 strain confirmed by whole genome sequencing." *Clin Infect Dis*. doi: 10.1093/cid/ciaa1275.
- Van Elslande, J., P. Vermeersch, K. Vandervoort, T. Wawina-Bokalanga, B. Vanmechelen, E. Wollants, L. Laenen, E. André, M. Van Ranst, K. Lagrou, and P. Maes. 2020. "Symptomatic SARS-CoV-2 reinfection by a phylogenetically distinct strain." *Clin Infect Dis*. doi: 10.1093/cid/ciaa1330.
- van Kempen, M., C. Bachert, and P. Van Cauwenberge. 1999. "An update on the pathophysiology of rhinovirus upper respiratory tract infections." *Rhinology* 37 (3):97-103.
- Vetter, P., S. Cordey, M. Schibler, L. Vieux, L. Despres, F. Laubscher, D. O. Andrey, R. Martischang, S. Harbarth, C. Cuvelier, M. Bekliz, I. Eckerle, C. A. Siegrist, A. M. Didierlaurent, C. S. Eberhardt, B. Meyer, and L. Kaiser. 2021. "Clinical, virologic and immunologic features of a mild case of SARS-CoV-2 reinfection." *Clin Microbiol Infect*. doi: 10.1016/j.cmi.2021.02.010.
- Zyoud, S. H., and S. W. Al-Jabi. 2020. "Mapping the situation of research on coronavirus disease-19 (COVID-19): a preliminary bibliometric analysis during the early stage of the outbreak." *BMC Infect Dis* 20 (1):561. doi: 10.1186/s12879-020-05293-z.

