

## INFORME DE CASOS

# Probable segundo evento por SARS-CoV-2: 12 casos

Recibido: 28/10/20 Aceptado: 24/11/20

Vanesa Roldán<sup>1</sup>, María E. Borda<sup>2</sup>, Ana B. López<sup>3</sup>, Rodrigo Alzola<sup>3</sup>, Ignacio Alonso<sup>4</sup>, Silvio Barros<sup>5</sup>, Ana G. Gómez<sup>6</sup>, Carlos Remondegui<sup>7</sup>, Graciela Torales<sup>8</sup>.

## RESUMEN

Con el avance de la pandemia por COVID-19, la aparición de pacientes con un segundo episodio confirmado por reacción en cadena de la polimerasa, con transcripción inversa (rt-PCR) compatible con reinfección, puso de manifiesto la falta de recomendaciones para su abordaje. Presentamos un estudio descriptivo multicéntrico retrospectivo de una serie de doce casos atendidos entre el 01/06/2020 y el 20/10/2020. En la misma, diez casos presentaron el segundo episodio en un período de tiempo menor a 90 días.

Por su complejidad, la confirmación de una reinfección no está al alcance en la práctica diaria. Esto requiere de estudios que incluyan comparaciones genómicas de cepas virales involucradas en ambos episodios, determinación de la infectividad del ARN por cultivo viral y análisis molecular.

Es necesario establecer definiciones operativas y algoritmos clínicos para la atención de los segundos episodios.

**Palabras clave:** COVID-19, coronavirus, SARS-CoV-2, reinfección.

<sup>1</sup> Servicio de Infectología, Hospital Nacional Profesor Dr. A. Posadas, El Palomar, Buenos Aires, Argentina.

<sup>2</sup> Servicio de Medicina Preventiva, Hospital Nacional Profesor Dr. A. Posadas, El Palomar, Buenos Aires, Argentina.

<sup>3</sup> Sección de infectología Hospital Nacional Profesor Dr. A. Posadas, El Palomar, Buenos Aires, Argentina.

<sup>4</sup> Sección de infectología Hospital Nacional Profesor Dr. A. Posadas, El Palomar, Buenos Aires, Argentina.

<sup>5</sup> Hospital Dr. Guillermo Paterson, San Pedro de Jujuy, Argentina.

<sup>6</sup> Sanatorio Santa María, San Pedro de Jujuy, Argentina.

<sup>7</sup> Sección de Infectología & Med. Trop. del Hospital San Roque, Jujuy, Argentina.

<sup>8</sup> Coordinación de Atención al Paciente, Hospital Nacional Profesor Dr. A. Posadas, El Palomar, Buenos Aires, Argentina.

**Dirección para la correspondencia:** Vanesa A. Roldán.  
Hospital Nacional Profesor Dr. A. Posadas. Av. Pte. Illia s/n, El Palomar, Buenos Aires, Argentina. CP: 1684.  
Email: vanesa.roldan.android@gmail.com

## Introducción

Durante los primeros meses de la pandemia de COVID-19, como se describió con otros coronavirus, se esperaba que el SARS-CoV-2 generara una enfermedad monofásica con al menos inmunidad transitoria.

Resulta poco probable que el virus sea transmisible después de diez días del inicio de los síntomas (1, 2) o hasta veinte días en pacientes inmunocomprometidos (3).

Inicialmente se publicaron casos de pacientes recuperados de COVID-19 con reaparición de síntomas y nueva positividad de pruebas de ARN de SARS-CoV-2, sin evidencia certera de reinfección o bien de eliminación de ARN viral persistente. Si bien la recuperación está asociada con la producción de anticuerpos anti SARS-CoV-2, se desconoce el grado de inmunidad protectora conferida (4).

Una publicación confirmó la primera reinfección, ocurrida a los 142 días, mediante secuenciación del genoma viral de los dos episodios, demostrando que pertenecían a diferentes linajes (5). Posteriormente se describieron reinfecciones a los dos y cinco meses (6, 7).

El 10 de septiembre de 2020, el CDC comunicó que una persona recuperada de COVID-19 puede tener bajos niveles detectables de SARS-CoV-2 sin capacidad de replicación hasta tres meses después del diagnóstico, siendo poco probable que una persona se reinfecte dentro de ese lapso de tiempo (8).

Con el propósito de contribuir a la discusión sobre reinfecciones frente a la excreción prolongada de ARN viral, presentamos una serie de doce casos de COVID-19 confirmados por rt-PCR en Argentina en quienes luego de un período de tiempo asintomáticos y/o de recuperación plena o parcial se diagnostica un probable segundo episodio agudo de COVID-19. El objetivo es describir los hallazgos en una serie de casos.

## Materiales y métodos

Estudio descriptivo multicéntrico retro-prospectivo de una serie de casos de personas mayores de 15 años con diagnóstico de COVID-19, confirmado por técnica biomolecular, que presentan un probable segundo episodio de COVID-19 confirmado por igual método luego de un período libre de síntomas, atendidos en el

Hospital Nacional Prof. A. Posadas (Bs. As.), el Hospital Dr. Guillermo Paterson y el Sanatorio Santa María (Jujuy), durante entre el 01/06 y el 20/10 de 2020.

Los datos fueron obtenidos de las historias clínicas y del Sistema integrado de Información Sanitaria Argentino (SISA) de los casos que registraron un segundo episodio de COVID-19, como mínimo con 28 días de intervalo entre la fecha de inicio de síntomas (FIS).

El método diagnóstico utilizado fue reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (rt-PCR) de SARS-CoV-2 en muestra de hisopado nasofaríngeo (HNF). Las técnicas utilizadas para la realización de la rt-PCR SARS-CoV-2 difirieron según la disponibilidad de insumos en el transcurso de la pandemia en los centros de salud participantes.

Tanto para los casos leves, cuyo manejo se realizó en forma ambulatoria, como para aquellos que requirieron internación, no existió búsqueda de otros virus respiratorios, ya sea por el contexto epidemiológico y/o la sobrecarga sanitaria; estos estudios fueron reservados para la población pediátrica.

## Resultados

De los doce casos incluidos, 4 corresponden a personas atendidas en Jujuy y 8 asistidos en Buenos Aires.

De los episodios analizados (Tablas 1A y 1B), la distribución por sexo y edad fue la siguiente: 6 hombres y 6 mujeres. Edad: mediana 46 años (rango 27;58).

De los casos revisados tuvieron un cuadro clínico leve 6/12 pacientes con seguimiento ambulatorio en ambos episodios, 2/12 fueron internados en los dos episodios y 4/12 se internaron en el segundo episodio por gravedad del cuadro clínico. Todos los pacientes con comorbilidades de esta serie (4/12) requirieron internación en uno o ambos episodios, con fallecimiento de uno de ellos.

Al momento de la redacción, 3/12 pacientes cursan un probable segundo episodio internados.

De esta serie, 4 casos corresponden a personal de salud.

El tiempo entre ambos episodios presentó una mediana de 60 días (rango 31;109).

**Tabla 1A. Características de primer episodio**

Caso	Edad	Sexo	Comorbilidades	Clínica del 1° episodio	Internación	PCR control §	Recuperación total †	Serología ‡
1	58	F	No	Odinofagia, Tos, Cefalea, Diarrea, Mialgias, Dolor de pecho, Rash, Disnea	SI**	NR*	Sí	Negativa
2	55	M	Enfermedad cardíaca	Congestión nasal	NO	Negativa	Sí	NR
3	48	F	No	Cefalea	NO	NR	Sí	NR
4	47	M	No	Diarrea, Mialgias, Disnea	NO	NR	NO***	Positiva
5	28	F	No	Fiebre, Odínofagia, Cefalea, Astenia, Mialgias, Anosmia, Disgeusia	NO	NR	Sí	NR
6	45	M	IRC, DBT	Fiebre, Cefalea, Mialgias	Sí	NR	Sí	NR
7	32	M	VIH, Oncológico	Fiebre, Tos, Astenia, Dolor de pecho, Disnea	Sí	Negativa	Sí	NR
8	28	F	No	Fiebre, Anosmia, Disgeusia	NO	NR	Sí	NR
9	49	F	No	Odinofagia, Cefalea	NO	Negativa	Sí	Negativa
10	27	M	No	Odinofagia, Tos, Cefalea	NO	NR	Sí	NR
11	41	M	No	Fiebre	NO	NR	Sí	NR
12	48	F	Vasculitis corticoterapia	Mialgias	NO	NR	NO****	NR

\* NR: No realizado

†: Ausencia de síntomas luego de PCR positiva

‡: Elisa IgM/IgG SARS CoV2

VIH: Infección por Virus de inmunodeficiencia humana

IRC: Insuficiencia Renal Crónica

DBT: Diabetes mellitus

T PCR: Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real

§: PCR SARS CoV2 tras primer muestra positiva

\*\* Internación para aislamiento

\*\*\* Persiste astenia

\*\*\*\* Mialgias por patología autoinmune de base

Según los datos recopilados, se realizó rt-PCR control de HNF luego del primer episodio en 3 de los casos, con resultado no detectable; en los 9 casos restantes no se realizó rt-PCR de control. Cabe mencionar que en 10/12 casos el primer episodio fue leve/moderado y no requirieron internación.

## Discusión

El dilema en el manejo de aquellos pacientes que reingresan con sintomatología compatible con una reinfección y rt-PCR detectable motiva la presentación de esta serie.

Se desconoce qué tan frecuente es, qué cantidad de estos casos existen, y si hay riesgo en el segundo evento de una presentación de mayor gravedad.

Si bien este trabajo tiene limitaciones por el número de observaciones, pone de manifiesto la necesidad de directrices claras para una definición operativa de casos y un abordaje en las sospechas de reinfecciones que prescinda de complejidad técnica que retrase la acción inmediata en terreno, mientras el avance de las investigaciones dé respuestas a los frecuentes interrogantes.

La curación entre episodios se definió en su mayoría clínicamente adhiriendo a las directrices nacionales vigentes para los casos leves/moderados ambulatorios en quienes la rt-PCR control no estaba indicada para el alta del aislamiento (9).

Los datos recopilados no son suficientes para confirmar una reinfección, podrían bien corresponder a un falso

**Tabla 1B. Características de segundo episodio**

Caso	Edad	Sexo	Tiempo de inicio del 2° episodio	Clínica del 2° episodio	Internación	Serología ‡	PCR control	Recuperación total
1	58	F	52	Fiebre, Tos, Cefalea, Astenia, Mialgias, Dolor de pecho, Disnea	NO	Negativo	NR	Sí
2	55	M	38	Fiebre, Tos, Diarrea, Disnea	Sí	NR	NR	Favorable
3	48	F	42	Fiebre, Odionofagia Tos, Cefalea, Diarrea, Anosmia, Disgeusia, Disnea	Sí	NR	NR	Sí
4	47	M	31	Fiebre, Tos, Astenia, Mialgias, Disnea	NO	NR	NR	Favorable
5	28	F	76	Odinofagia, Tos, Cefalea, Astenia, Mialgias	NO	Pendiente	NR	Sí
6	45	M	102	Fiebre, Odionofagia, Tos, Astenia	Sí	Negativa	NR	Sí
7	32	M	74	Fiebre, Tos, Astenia, Mialgias, Disnea	Sí	NR	NR	Muerte
8	28	F	75	Fiebre, Astenia, Mialgias, Diarrea	Sí	Positiva	NR	Sí
9	49	F	68	Odinofagia, Tos, Cefalea, Dolor de pecho	NO	NR	NR	Sí
10	27	M	49	Fiebre, Odionofagia, Tos, Cefalea	NO	NR	NR	Sí
11	41	M		Fiebre, Odionofagia	NO	NR	NR	Sí
12	48	F	49	Fiebre, Tos, Mialgias, Disnea	Sí	Negativa	Negativa	Favorable

positivo del primer o del segundo episodio o tratarse de una persistencia de eliminación de partículas de ARN viral no infectantes. Esta última situación podría ser dirimida mediante técnica de viabilidad viral, sin embargo solo nos aportaría datos del segundo episodio.

No se incluyó el valor del ciclo umbral (CT) en el análisis debido a que la técnica utilizada difirió en un mismo centro en el transcurso de la pandemia, por lo que sus rangos no eran comparables, y a la ausencia de dicho valor para una parte de los episodios.

La confirmación de una reinfección requiere de estudios que incluyan comparaciones genómicas de cepas virales involucradas en ambos episodios, y determinación de la infectividad del ARN por cultivo viral.

Hasta que nuevas investigaciones clarifiquen en qué medida las reinfecciones ocurren antes de los 90 días se deberán establecer algoritmos de manejo para probables

segundos episodios, como así también una definición de caso para clasificarlas.

Ante la falta de evidencia certera deberemos actuar sopesando riesgo/beneficio, proceder nuevamente con el aislamiento de contacto respiratorio sobre todo en pacientes con entornos de alto riesgo (ej. convivientes inmunocomprometidos), durante la estadía hospitalaria y en el personal de salud.

En nuestra serie, en 10/12 casos el segundo episodio se da en un rango menor a 90 días. Algunos autores asumen que la reinfección no puede ocurrir antes de los 28 días por la presencia de SARS-CoV-2 IgG (4) y el documento de OPS/OMS recientemente publicado establece un lapso no inferior a los 45 días (10), aproximándose a los intervalos de esta serie.

Dicha publicación nos provee de una definición provisional de caso sospechoso de reinfección, la cual se contrapone

a las recomendaciones nacionales de prueba rt-PCR de control, no prevista para todos los casos, como se menciona arriba. En consecuencia, no es posible cumplir en todos los casos con una de las premisas de caso sospechoso de reinfección, que es la existencia de prueba de laboratorio negativa para el ARN viral de SARS-CoV-2. Asimismo, para aquellos pacientes en quienes persisten con rt-PCR positiva la conducta también se complejiza aún más, ya que se debería determinar si se trata de partículas virales infectantes.

Al respecto se pronuncia el último documento del Ministerio de Salud de Argentina, en el que se citan las nuevas definiciones referidas a casos de reinfección (11), haciendo mención a un intervalo de al menos 45 días entre episodios, libre de síntomas y/o rt-PCR no detectable, descartando además otros agentes etiológicos. Este último requerimiento nuevamente nos remite a las dificultades antes planteadas: falta de infraestructura/ complejidad sumado a la sobrecarga generada por la pandemia que atravesamos.

La búsqueda de virus respiratorios como una premisa generalizada debe someterse a discusión para los distintos escenarios, teniendo en cuenta que en la proporción de virus circulantes, hasta la semana 36 de 2020, de las 480.180 muestras positivas más del 99% correspondieron a SARS-Cov-2. Le siguieron, en orden de frecuencia relativa, adenovirus, influenza y parainfluenza (12) .

Todo lo ya mencionado hace necesario el replanteo del algoritmo de manejo actual, entendiendo que un segundo episodio no solo es factible en un intervalo de tiempo menor a lo que originalmente se creía sino también por la necesidad de simplificar la definición de caso sospechoso de reinfección, articulando los circuitos necesarios para derivación de muestras a laboratorios de referencia para la generación de la evidencia requerida.

Consideramos que en personas altamente expuestas como el personal de salud se debe plantear la certificación de negativización de rt-PCR y la verificación de presencia de anticuerpos neutralizantes.

## Referencias

1. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 05 2020;581(7809):465-469. doi:10.1038/s41586-020-2196-x 4.
2. Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, et al. Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility. *N Engl J Med*. 05 2020;382(22):2081-2090. doi:10.1056/NEJMoa2008457.
3. Van Kampen JJA, van de Vijver DAMC, Fraaij PLA, et al. Shedding of infectious virus in hospitalized patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19): duration and key determinants. medRxiv. 2020:2020.06.08.20125310. doi:10.1101/2020.06.08.20125310.
4. Tomassini S, Kotecha D, Bird PW, et al. Setting the criteria for SARS-CoV-2 reinfection - six possible cases. *J Infect*. 2020 Aug 12. doi: 10.1016/j.jinf.2020.08.011.
5. To KK, Hung IF, Ip JD, et al. Kelvin Kai-Wang, Ivan Fan-Ngai Hung . COVID-19 re-infection by a phylogenetically distinct SARS-coronavirus-2 strain confirmed by whole genome sequencing. *Clin Infect Dis*. 2020 Aug 25;ciaa1275. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1275>.
6. Tillett RL, Sevinsky JR, Hartley PD, et al. Genomic evidence for reinfection with SARS-CoV-2: a case study. of reinfection with SARS-CoV-2. *Lancet Infect Dis*. October 12, 2020. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30764-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30764-7).
7. Goldman JD, Wang K, Roltgen K, et al. Reinfection with SARS-CoV-2 and Failure of Humoral Immunity: a case report. medRxiv 2020.09.22.20192443; <https://doi.org/10.1101/2020.09.22.20192443>.
8. CDC. Duration of Isolation and Precautions for Adults with COVID-19. Accessed November 13, 2020 <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/duration-isolation.html>.
9. Recomendaciones del Ministerio de Salud de la Nación. Alta de caso de COVID-19. Acceso el 13 de noviembre del 2020. <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/alta>.
10. OPS/OMS Orientaciones provisionales para la detección de casos de reinfección por SARS-CoV-2. Acceso el 13 de Noviembre de 2020. Accessed November 13, 2020 <https://www.paho.org/es/documentos/orientaciones-provisionales-para-deteccion-casos-reinfeccion-por-sars-cov-2>
11. Ministerio de Salud de Argentina. Manejo de casos de reinfección y reexposición a SARS-CoV-2. Consultado el 19 de noviembre del 2020. <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus/equipos-salud/materiales/reinfeccion>
12. Ministerio de salud Argentina. Boletín integrado de vigilancia N514 SE38 - 16/09/2020. consultado el 10 de Noviembre del 2020. <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/boletin-integrado-de-vigilancia-n514-se38-16092020>
13. Gousseff M, Penot P, Gallay L, et al. Clinical recurrences of COVID-19 symptoms after recovery: Viral relapse, reinfection or inflammatory rebound?. *J Infect*. 2020;81(5):816-846. doi:10.1016/j.jinf.2020.06.073.

### Probable second event due to SARS-CoV-2: 12 cases

As COVID-19 pandemic progresses, patients with a second confirmed episode by reverse transcription-polymerase chain reaction (RT PCR) compatible with reinfection reveals the lack of recommendations for its approach.

A multicenter retro-prospective descriptive work was done of a series of 12 cases evaluated between June 1, 2020 and October 20, 2020. In this study, 10 out of 12 cases presented the second episode occurred in less than 90 days.

Due to the diagnosing reinfection complexity, its confirmation is not available in the daily practice, this requires studies, which include viral strains genomic comparisons involved in both episodes, ARN determination infectivity by viral culture and molecular analysis.

It is necessary to establish operational and clinical algorithms definitions to assist second episodes.

**Keywords:** COVID-19; coronavirus; SARS-CoV-2; reinfection.