



Re-contagio por SARS-COV-2

Informe de Efectos Deseables y No Deseables

Octubre 2020

Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia
División de Planificación Sanitaria
Subsecretaría de Salud Pública

Resumen Ejecutivo

El presente informe ha sido solicitado por la Jefatura de la División de Planificación Sanitaria en el contexto de pandemia por COVID-19. Su objetivo es informar sobre la evidencia científica disponible respecto a la probabilidad de recontagio en personas que han tenido una infección por COVID-19 confirmada y han sido dados de alta.

Fue desarrollado a través de un trabajo colaborativo con la Fundación Epistemonikos y su grupo colaborador COVID-19 L·OVE Working Group, que tuvo a su cargo la búsqueda de evidencia.

La selección de los estudios, extracción y análisis de los datos, la evaluación de la certeza de la evidencia, mensajes clave y conclusiones fueron realizadas por el equipo metodológico del Depto. de Evaluación de tecnología sanitarias y Salud basada en evidencia.

Se identificaron 4 reportes de casos de pacientes en que se comprobará la reinfección en pacientes previamente diagnosticados por COVID-19, mediante el aislamiento del virus o la secuenciación del virus completo.

Mensajes Clave

El análisis de la información científica disponible muestra que:

- Recientemente se han reportado casos confirmados de reinfección en pacientes ya recuperados de COVID-19. El total de casos reportados en la literatura corresponde a 5 casos de distintas partes del mundo (India, Hong Kong, Bélgica y Ecuador).
- La evidencia actual no permite calcular la frecuencia exacta con la cual ocurre reinfección, pero dada la magnitud de la pandemia, con más de 38 millones de casos confirmados en el mundo, es razonable inferir que se trata de un evento muy infrecuente, al menos en el corto plazo.

A. Búsqueda de información

Se llevó a cabo una búsqueda en la plataforma L-OVE (Living Overview of Evidence) para COVID-19, un sistema que mapea las preguntas PICO a un repositorio desarrollado y mantenido por la fundación Epistemonikos, mediante el cribado de diferentes fuentes relevantes a COVID-19. Al momento de elaborar esta síntesis de evidencia, el repositorio incluía más de 140.000 artículos relevantes para enfermedades por Coronavirus, provenientes de las siguientes bases de datos, registros de ensayos clínicos, servidores de preprints y sitios web relevantes para COVID-19 (ver anexo 1).

Todas las búsquedas cubrieron el periodo hasta el 28 de septiembre de 2020

No se aplicó restricción por fecha o idioma.

Se identificaron artículos relacionados con reinfección, sin embargo, solo 5 correspondían a reinfección de acuerdo con la definición utilizada en este reporte (1-5).

B. Descripción de los estudios incluidos en este informe

¿Cuál es la evidencia seleccionada?	Se identificaron 5 estudios, que incluyen en total 6 casos de pacientes con reinfección comprobada, es decir, personas con diagnóstico comprobado de COVID-19, que luego de recuperarse, volvieron a ser diagnosticados mediante aislamiento de virus vivo o secuenciación del virus completo.
¿Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios?	Los pacientes incluidos en los reportes corresponden: <ul style="list-style-type: none">- Kai-Wang To (1) reportó el caso de un paciente de 33 años en Hong Kong, que a 4,5 meses de ser diagnosticado COVID-19 vuelve a dar positivo en un control de ingreso al país. Al realizar aislamiento y secuenciación completa del virus se confirma la reinfección. El paciente estuvo asintomático durante este episodio.- Prado-Vivar (2) reporta el caso de un paciente en Ecuador, que tras 4 semanas de haber sido de alta presentó nuevamente síntomas más intensos, tras dar nuevamente positivo al RT-PCR se realiza una secuenciación del virus completa y se confirma reinfección.- Van Eslande (3) reporta el caso de una paciente de 51 años que después de 3 meses de haber sido de alta de un episodio de COVID-19, vuelve a presentar fiebre tos y fatiga. Tras dar nuevamente positivo al RT-PCR se realiza una secuenciación del virus completa confirmándose reinfección.- Gupta (4) reporta el caso de trabajadores de la salud del norte de la India, de 25 y 28 años respectivamente. Ambos pacientes fueron diagnosticados en controles regulares a trabajadores de la salud y ambos fueron asintomáticos en los dos episodios de COVID-19. Al realizar aislamiento del virus se confirma la reinfección.- Tillet (5) reporta el caso de un paciente de 25 años del estado de Nevada, que después de 2 meses y 2 pruebas de RT-PCR negativas previas, presentó

	nuevamente infección, pero con sintomatología más grave que la primera. Se realizó secuenciación mostrando diferencias genéticas significativas por lo que se confirma la reinfección.
¿Qué tipo de evaluaciones se incluyó el estudio?	Un estudio reportó aislamiento de virus vivo y secuenciación del virus completo, tres estudios reportaron solamente secuenciación y un estudio reportó sólo aislamiento de virus vivo.

En la siguiente tabla se resumen los resultados de los estudios identificados. La certeza de la evidencia fue evaluada siguiendo el método GRADE que el Ministerio de Salud de Chile ha adoptado como estándar (6). Finalmente, los mensajes clave en términos sencillos fueron elaborados siguiendo un método estandarizado que se basa en el tamaño del efecto y la certeza de la evidencia (7).

Tabla de Evidencia – Reinfección por SARS-COV-2

Desenlaces	Efecto absoluto estimado	Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
Reactivación o reinfección	Solo se han reportado 6 casos de reinfección confirmada. En múltiples otros estudios que han realizado seguimiento a largo plazo de pacientes recuperados, no se detectó ningún caso de reinfección confirmada, por lo que es posible suponer que se trata de un evento muy infrecuente.	⊕○○○ Muy Baja^a	Se desconoce la incidencia de reinfección por SARS-COV-2
Reaparición de síntomas o signos	De los 5 casos reportados de reinfección, 1 presentó síntomas mas graves que en el primer episodio. 3 de los casos fueron asintomáticos.	⊕○○○ Muy Baja^a	Se desconoce el impacto de la reinfección en la reaparición de signos y síntomas.
Contagio en contactos de recontagios	No se identificaron estudios que describieran el contagio en contactos de recontagios.	⊕○○○ Muy Baja	Se desconoce el impacto de la reinfección en el contagio de contactos
EXPLICACIONES			
a. La evidencia identificada no permite estimar la frecuencia del evento, ya que se trata de series o reportes de caso. Se disminuyó la certeza de la evidencia por riesgo de sesgo (ausencia de grupo control) e imprecisión (bajo número de eventos y pacientes estudiados)			

C. Evidencia respecto al uso de recursos

No se identificó evidencia publicada respecto del costo de realizar secuenciación y aislamiento del virus.

D. La evidencia en su contexto

A nivel mundial se han reportado múltiples casos de personas que luego de la recuperación de la infección por SARS-CoV-2 vuelven a presentar una RT-PCR positiva (re-detección) (8). No obstante, aún no existe claridad sobre la verdadera frecuencia de este hallazgo, ni tampoco de sus implicancias clínicas, dado que pudieran corresponder a alteraciones persistentes del test sin un significado epidemiológico en términos de la probabilidad de contagio.

Internacionalmente se han reportado algunas pocas personas con evidencia de re-contagio. En estos casos, mediante aislamiento de virus vivo o secuenciación del virus completo, se ha logrado confirmar que se trata de la adquisición de una variante distinta del virus y no de una re-detección del mismo virus inicial. La evidencia disponible es anecdótica, considerando los más de 38 millones de casos confirmados de infección por SARS-CoV-2 y el alto índice de sospecha de la infección, es razonable inferir que se trata de un evento muy infrecuente, al menos en el corto plazo.

Estudios dirigidos a medir la reinfección y con un seguimiento mas largo podrían aportar información para determinar la verdadera frecuencia de la reinfección, así como identificar variables clínicas y factores de riesgo que permitan predecir la ocurrencia del fenómeno.

F. Referencias

1. To KK, Hung IF, Ip JD, Chu AW, Chan WM, Tam AR, Fong CH, Yuan S, Tsoi HW, Ng AC, Lee LL, Wan P, Tso E, To WK, Tsang D, Chan KH, Huang JD, Kok KH, Cheng VC, Yuen KY. COVID-19 re-infection by a phylogenetically distinct SARS-coronavirus-2 strain confirmed by whole genome sequencing. *Clin Infect Dis*. 2020 Aug 25:ciaa1275. doi: 10.1093/cid/ciaa1275. Epub ahead of print. PMID: 32840608; PMCID: PMC7499500.
2. Prado--Vivar B, Becerra-Wong M, Guadalupe JJ, Marquez S, Gutierrez B, Rojas-Silva P, et al. COVID-19 Re-Infection by a Phylogenetically Distinct SARS-CoV-2 Variant, First Confirmed Event in South America. SSRN [Internet]. 2020; Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/0bcc93d503b2d52a0c037f49f3335d7141cd3ed0>
3. Van Elslande J, Vermeersch P, Vandervoort K, Wawina-Bokalanga T, Vanmechelen B, Wollants E, Laenen L, André E, Van Ranst M, Lagrou K, Maes P. Symptomatic SARS-CoV-2 reinfection by a phylogenetically distinct strain. *Clin Infect Dis*. 2020 Sep 5:ciaa1330. doi: 10.1093/cid/ciaa1330. Epub ahead of print. PMID: 32887979; PMCID: PMC7499557.
4. Gupta V, Bhoyar RC, Jain A, Srivastava S, Upadhyay R, Imran M, Jolly B, Divakar MK, Sharma D, Sehgal P, Ranjan G, Gupta R, Scaria V, Sivasubbu S. Asymptomatic reinfection in two healthcare workers from India with genetically distinct SARS-CoV-2. *Clin Infect Dis*. 2020 Sep 23:ciaa1451. doi: 10.1093/cid/ciaa1451. Epub ahead of print. PMID: 32964927.
5. Tillett R, Sevinsky R, Hartley P, et al. Genomic evidence for reinfection with SARS-CoV-2: a case study. *The Lancet*. 2020 Oct 12. doi.org/10.1016/ S1473-3099(20)30764-7

6. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj*. 2008;336(7650):924-926.
7. Santesso N, Rader T, Nilsen ES, et al. A summary to communicate evidence from systematic reviews to the public improved understanding and accessibility of information: a randomized controlled trial. *J Clin Epidemiol*. 2015;68(2):182-190.
8. Nahuelhual P, Burdiles F, Celedón N, Kraemer P, Quiñelen E, Herrera P, Rada G, Neumann I. Informe de búsqueda y síntesis de evidencia de Re-detección de RT-PCR(+) en personas recuperadas de COVID-19. Unidad de Evidencia Clínica. Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia. 2020 Julio. Ministerio de Salud, Gobierno de Chile.

G. Apéndices

Apéndice 1 – Estrategias de búsqueda

La siguiente estrategia se utilizó para recuperar artículos potencialmente elegibles desde el repositorio en el que se basa la plataforma L·OVE

<p>(coronavir* OR coronavirus* OR betacoronavir* OR "beta-coronavirus" OR "beta-coronaviruses" OR "corona virus" OR "virus corona" OR "corono virus" OR "virus corono" OR hcov* OR "covid-19" OR covid19* OR "covid 19" OR "2019-ncov" OR cv19* OR "cv-19" OR "cv 19" OR "n-cov" OR ncov* OR (wuhan* and (virus OR viruses OR viral)) OR sars* OR sari OR (covid* and (virus OR viruses OR viral)) OR "severe acute respiratory syndrome" OR mers* OR "middle east respiratory syndrome" OR "middle-east respiratory syndrome" OR "covid-19-related" OR "2019-ncov-related" OR "cv-19-related" OR "n-cov-related") AND (reinfect* OR "re-infection" OR "re-infections" OR "re-infected" OR "second infection" OR "repeated infection" OR "repeated infections" OR reactivat* OR "re-activation" OR "re-detectable" OR redetect* OR (positive AND test AND (discharge* OR recover* OR "post-discharge" OR residual*)) OR recrudescence* OR "re-positive" OR repositive* OR retest* OR "re-tested" OR recurrence* OR relapse*)</p>	<p>HITS: 1216</p>
--	-----------------------

La búsqueda se realizó en Epistemonikos database, Pubmed, EMBASE, ICTRP Search Portal, Clinicaltrials.gov, ISRCTN registry, Chinese Clinical Trial Registry, IRCT - Iranian Registry of Clinical Trials, EU Clinical Trials Register: Clinical trials for covid-19, NIPH Clinical Trials Search (Japan) - Japan Primary Registries Network (JPRN) (JapicCTI, JMACCT CTR, jRCT, UMIN CTR), UMIN-CTR - UMIN Clinical Trials Registry, JRCT - Japan Registry of Clinical Trials, JAPIC Clinical Trials Information, Clinical Research Information Service (CRIS), Republic of Korea, ANZCTR - Australian New Zealand Clinical Trials Registry, ReBec - Brazilian Clinical Trials Registry, CTRI - Clinical Trials Registry - India, DRKS - German Clinical Trials Register, LBCTR - Lebanese Clinical Trials Registry, TCTR - Thai Clinical Trials Registry, NTR - The Netherlands National Trial Register, PACTR - Pan African Clinical Trial Registry, REPEC - Peruvian Clinical Trial Registry, SLCTR - Sri Lanka Clinical Trials Registry, medRxiv Preprints, bioRxiv Preprints, SSRN Preprints, WHO COVID-19 database.

