

¿Existe la Reactivación o la Reinfección o son solo problemas con los resultados de los Tests/Pruebas Diagnósticas?

Se presenta un resumen de documentos institucionales y artículos científicos que se consideraron relevantes

Este resumen fue realizado el 2 de agosto de 2020

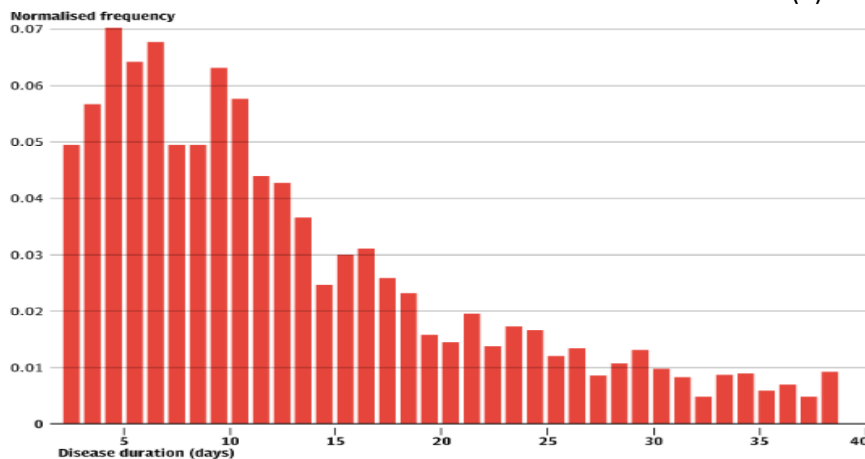
1. Documento del Ministerio de Sanidad y Consumo. INFORMACIÓN CIENTÍFICA-TÉCNICA. Enfermedad por coronavirus, COVID-19. Actualizado a 3 de Julio 2020(1).



Visitado el 2 de agosto. [Enlace al documento original](#)

Se desconoce en parte la evolución del curso clínico de COVID-19 y muchos pacientes refieren clínica prolongada o periodos libres de síntomas tras los cuales vuelven a experimentar la misma clínica (2)

Distribución de la duración de los síntomas enfermedad COVID-19(2)



Hasta ahora no se ha demostrado que estos casos sean reinfecciones y se desconoce la causa de la persistencia o recurrencia de síntomas.

En un porcentaje de casos se observa el fenómeno de la positividad de la prueba de PCR tras la negativización, tanto en personas dadas de alta clínica como hospitalizadas, lo que no se ha relacionado con un empeoramiento clínico, ni al contagio de otras personas en contacto (3)(4)(5). La interpretación de este fenómeno puede ser la sensibilidad de la prueba de PCR, especialmente cuando la carga viral es baja (detecciones por encima del ciclo 30) y cuando la eliminación de RNA viral se encuentra en el umbral de detección de la prueba(5).

En un estudio en Corea del Sur (6) se investigaron 285 casos con PCR positiva inicialmente y tras la mejoría clínica, negativización de la PCR de los que 126 (44,7%) presentaron de nuevo síntomas. La media de días desde el alta hasta el test positivo fue de 14,3 (rango de 1 a 37 días). **Se intentó cultivar el virus en 108 casos re-positivos no creciendo en ningún caso.** En 23 casos en los que se disponía de dos muestras de suero, se realizó la determinación de anticuerpos neutralizantes resultando positiva en 96%. **Esta investigación descarta la re-infección, los considera casos con PCR re-positiva. La reaparición de síntomas en algunos pacientes no queda explicada en este estudio (6)**

2. Estudio ene-covid: informe final estudio nacional de sero-epidemiología de la infección por sars-cov-2 en España. 6 de julio de 2020 (7)



Visitado el 2 de agosto. [Enlace al documento original](#)

Se trata de un amplio estudio longitudinal sero-epidemiológico, de base poblacional, cuyos objetivos son estimar la prevalencia de infección por SARS-CoV-2 mediante la determinación de anticuerpos frente al virus en España y evaluar su evolución temporal. Las 3 rondas de ENE-COVID (27/04-11/05, 18/05-01/06 y 08/06-22/06) incluyen 68.296 participantes. Los resultados principales obtenidos fueron: La prevalencia estimada de anticuerpos IgG frente a SARS-CoV-2 en España ha sido de un 5,0% (IC95%: 4,7- 5,4) en la 1ª Ronda, de 5,2% (IC95%: 4,9-5,5) en la 2ª Ronda y de 5,2% (IC95%: 4,9- 5,5) en la 3ª Ronda

En cuanto al tema que nos ocupa el estudio señala lo siguiente en su apartado:

2.1 Seronegativización de anticuerpos IgG anti SARS-CoV-2

Un 7,1% de personas seropositivas en la Ronda 1 resultaron ser seronegativas en la Ronda 2. La proporción de personas seropositivas en la Ronda 1 que fueron seronegativas en la Ronda 3 fue de un 14,4% (Tabla 8). La seronegativización fue más frecuente en personas asintomáticas y mucho menos frecuente en aquellas con una PCR positiva y en las que describieron pérdida súbita del olfato o del gusto.

Perdida de anticuerpos a lo largo del estudio

	RONDA 1 → RONDA 2			RONDA 1 → RONDA 3		
	Nº	%	IC 95%	Nº	%	IC 95%
Total	2807	7,1	5,9- 8,5	2740	14,4	12,7- 16,3
Sexo						
Hombres	1304	7,6	6,0- 9,5	1274	14,3	12,1- 16,9
Mujeres	1503	6,6	5,1- 8,5	1466	14,5	12,2- 17,1
Edad						
0-19	356	6,8	4,2- 10,8	343	14,9	10,2- 21,2
20-34	316	6,2	3,6- 10,6	301	13,8	9,6- 19,3
35-49	658	8,3	5,9- 11,6	639	14,3	11,1- 18,3
50-64	832	8,5	6,3- 11,3	823	16,0	12,7- 20,0
≥ 65	645	5,0	3,3- 7,5	634	12,9	9,7- 17,0
Síntomas COVID-19*						
Asintomáticos	983	11,0	8,9- 13,6	953	20,3	17,0- 24,0
Paucisintomáticos	529	8,4	5,7- 12,2	525	19,1	14,9- 24,3
3-5 síntomas	397	6,4	4,1- 9,7	388	11,1	7,8- 15,7
> 5 síntomas	131	4,7	2,1- 10,1	125	9,3	5,0- 16,6
Anosmia/ageusia	767	2,6	1,4- 4,9	749	7,4	5,2- 10,4
Antecedentes de PCR						
Sin PCR	2514	7,8	6,3- 9,1	2451	15,4	13,5- 17,5
PCR negativa	105	6,6	2,9- 14,3	102	11,3	6,1- 20,2
PCR positiva	188	0,5	0,1- 2,3	187	2,7	1,2- 6,1

* Síntomas COVID-19 considerados para el cómputo del número de síntomas: fiebre, escalofríos, cansancio intenso, dolor de garganta, tos, sensación de falta de aire, dolor de cabeza y náuseas/vómitos/diarrea. Paucisintomático: 1 o 2 síntomas.

*Nota de los autores del documento: Recordemos que el estudio señala la seronegativización de los anticuerpos frente al SARS-CoV-2, no la pérdida de inmunidad.

3. Health Information and Quality authority. Resumen de evidencia sobre la respuesta inmune después de la infección con SARSCoV-2 u otros coronavirus humanos.9 June 2020 (8)



Visitado el 2 de agosto. [Enlace al documento original](#)

Resumen de los propios autores.

♣ Se identificaron seis preguntas de investigación que se centraron en la tasa y el momento de la detección de anticuerpos después de la infección, la duración de la respuesta inmunitaria, la tasa de detección en pacientes que se habían recuperado, la capacidad infectiva de los pacientes que volvieron a ser positivos y la asociación entre la respuesta inmunitaria y la gravedad de la enfermedad inicial.

♣ Todavía no se conoce la adecuación o **duración de la respuesta inmunitaria** doce estudios informaron de la duración de la respuesta inmunitaria después de la infección por SARS-CoV-2 de más allá de cuatro semanas. La IgG se detectó en todos los pacientes al final del seguimiento, incluso en cuatro estudios que siguieron a individuos durante ocho semanas. Se detectaron anticuerpos neutralizantes en más del 90% de los pacientes al final del seguimiento (4-7 semanas).

♣ Debido a la falta de datos de seguimiento a largo plazo relativos al SARS-CoV-2, se recogió evidencia sobre otros coronavirus, aunque se desconocía aplicabilidad de estos a SARSCoV-2. En general sabemos que los niveles de anticuerpos IgG específicos de **SARS-CoV-1** se mantienen durante uno o dos años después de la infección, disminuyendo a partir de entonces. Los anticuerpos neutralizantes anti-SARSCoV-1 pueden detectarse hasta 17 años después de la infección.

♣ Trece estudios informaron de la **detección del SARS-CoV-2 tras la recuperación (re-PCR+)**. Estos casos de detección pueden deberse a problemas técnicos, como falsos negativos intermitentes de eliminación viral tras la enfermedad, o a la detección de restos virales RT-PCR cuando no hay ningún virus viable. Casi todos los pacientes que re-PCR+ no mostraron síntomas clínicos obvios ni progresión de la enfermedad. Por lo tanto, todavía no es posible concluir que es posible la reinfección tras curarse de la enfermedad Covid.

♣ No se encontró ningún estudio que evaluase si los individuos en los que se volvieron a detectar SARS-CoV-2 son infectivos.

♣ La información obtenida de la evidencia publicada para responder a la pregunta que quiere **relacionar la gravedad de la enfermedad con la intensidad de la respuesta inmunitaria** nos es concluyente, ya que si bien hay trabajos que encuentran cierta relación (8 estudios) hay otros que no encontraron ninguna asociación o una asociación inversa (6 estudios).

♣ **Limitaciones de los estudios evaluados:** 1/3 de los estudios incluidos no tienen aún la revisión por pares definitiva. La calidad general de la evidencia era baja. Existe variabilidad en la precisión de las pruebas utilizadas, se utilizaron tests que aún no han sido validados, en ocasiones no se especifican los niveles de anticuerpos detectados. Y por último los tamaños muestrales son pequeños y con periodos de seguimiento cortos.

Conclusiones (Finales 9 de Junio 2020)

1. Los estudios de seroconversión sobre SARS-CoV-2 muestran que la mayoría de los pacientes desarrollan una respuesta de anticuerpos específica de IgG SARSCoV-2 dentro de dos semanas.
2. Todavía no se conoce la adecuación o duración de esta respuesta, aunque todos los pacientes incluidos en los estudios mantuvieron una respuesta De IgG en el seguimiento más largo (ocho semanas).
3. Si bien todavía no se dispone de datos inmunológicos a largo plazo relacionados con el SARS-CoV-2, la evidencia de estudios de SARS-CoV-1 sugirió que los niveles de anticuerpos IgG específicos del SARS-CoV-1 se mantienen durante uno o dos años después de la infección y disminuyen a partir de entonces.
4. No está claro si puede producirse una reinfección después de la recuperación del SARS-CoV-2. La detección de re-PCR+ podría reflejar proteína viral no viable.
5. No se hay estudios que evalúen la capacidad infectiva de estos pacientes.

4. UpToDate (Visitado el 2 de agosto)

UpToDate® [Enlace al documento original.](#)

Inmunidad y riesgo de reinfección:

Los anticuerpos contra el virus se inducen en aquellos que se han infectado. Se desconoce si todos los pacientes infectados desarrollan una respuesta inmune protectora y cuánto tiempo durará cualquier efecto protector.

1) Inmunidad humoral

Tenemos ya más información sobre la inmunidad protectora después de COVID-19 (9)(10)(11). En un estudio de 23 pacientes que se recuperaron de COVID-19, se detectaron anticuerpos ligado a enzimas (ELISA) 14 días después de la aparición de los síntomas, en la mayoría de los pacientes. Títulos de anticuerpos ELISA correlacionados con la actividad neutralizante (9).

Sin embargo, la duración de la capacidad neutralizante de estos anticuerpos se desconoce aún. En otro estudio de 149 pacientes, de los que el 7 por ciento habían requerido hospitalización, sólo el 1 por ciento tenía títulos altos de anticuerpos neutralizantes una media de 39 días después del inicio de la enfermedad (12). Sin embargo, se identificaron células B de unión a receptores y específicas del dominio en seis pacientes (todos los estudiados) y también se identificaron potentes anticuerpos neutralizantes, independientemente del título neutralizante del suero, lo que sugiere que las vacunas altamente protectoras podrían diseñarse para estimular la producción de dichos anticuerpos.

Estudios en animales han sugerido que la respuesta inmune a la infección puede ofrecer cierta protección contra la reinfección, al menos a corto plazo (13)(14)(15). En

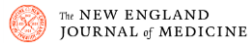
un estudio de nueve “macacos rhesus” infectados experimentalmente con SARS-CoV-2, todos los animales desarrollaron anticuerpos; tras infectar de nuevo con la misma dosis viral 35 días más tarde, todos desarrollaron una respuesta inmune de memoria y en la muestra nasal (prueba PCR) tenían niveles de ARN viral más bajos y una disminución más rápida del ARN viral en comparación con la prueba de inoculación inicial del virus y con pruebas de control en animales no infectados(13).

2) **Inmunidad mediada por células**

Los estudios también han identificado respuestas de células T CD4 y CD8 específicas de SARS-CoV-2 en pacientes que se habían recuperado de COVID-19 y en individuos que habían recibido una vacuna SARS-CoV-2 en investigación, que sugieren la posibilidad de una respuesta inmunitaria duradera de células T(16)(17).

Algunos estudios han obtenido pruebas positivas de PCR para SARS-CoV-2 en pacientes con COVID-19 confirmado en laboratorio, después de la mejora clínica y resultados negativos en dos pruebas PCR consecutivas (4)(18). Sin embargo, estos resultados PCR positivos, que ocurrieron poco después de las PCR negativas, no se asociaron con el agravamiento de los síntomas. De hecho, en un informe de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Corea de los pacientes con COVID-19 que obtuvieron una PCR positiva después de haber sido autorizados a finalizar el aislamiento, el virus no pudo aislarse en el cultivo celular en ninguno de los 108 pacientes analizados(6). Además entre los 790 contactos rastreados durante el periodo PCR positiva no se produjo ningún caso.

5. Artículo: Ibarondo FJ, Fulcher JA. Rapid Decay of Anti-SARS-CoV-2 Antibodies in Persons with Mild Covid-19 [published online ahead of print, 2020 Jul 23]. *N Engl J Med*(19)



THE NEW ENGLAND
JOURNAL OF MEDICINE

[Enlace al artículo en PubMed](#)

Estudio realizado en 34 pacientes seguidos durante 90 días. La primera medición se obtuvo a los 37 días de media después de la aparición de los síntomas (rango 18 a 65) y la última medición se obtuvo en una media de 86 días después de la aparición de los síntomas (rango 44 a 119).

El nivel medio inicial de IgG fue de 3,48 log₁₀ ng por mililitro (rango, 2,52 a 4,41).

La disminución del nivel de anticuerpos fue de -0,0083 IC95% (-0.0115 a -0.0050) log₁₀ ng por mililitro y por día, ajustado por edad, sexo y tiempo y valor de la primera medición de anticuerpos.

Los autores señalan que los resultados obtenidos les generan preocupación sobre la inmunidad humoral contra el SARS-CoV-2 puede no ser duradera en personas con enfermedad leve, que componen la mayoría de las personas con Covid-19. Señalan que es difícil extrapolar más allá del período de estudio (aproximadamente 90 días) y que es probable que a mayor tiempo la disminución se desacelere. Señalan también que estos resultados nos deben llevar a ser muy cautos con respecto a la utilidad de los denominados "pasaportes de inmunidad" basados en anticuerpos, a la "inmunidad de rebaño" y quizá a la duración de la protección de la posible vacuna. Los autores finalmente concluyen que se necesitan más estudios para definir un umbral de protección (cuantitativa) y la disminución/día de anticuerpos antivirales más allá de los 90 días.

Por último señalar que se ha publicado recientemente una Revisión Sistemática Cochrane sobre la utilidad de las pruebas basadas en anticuerpos para identificar infecciones por SARS-CoV-2 y dado que los estudios suelen basarse en ellas hemos considerado relevante comentar.

6. Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, et al. Pruebas de anticuerpos para identificar infecciones pasadas o presentes por SARS-CoV-2. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 (20)

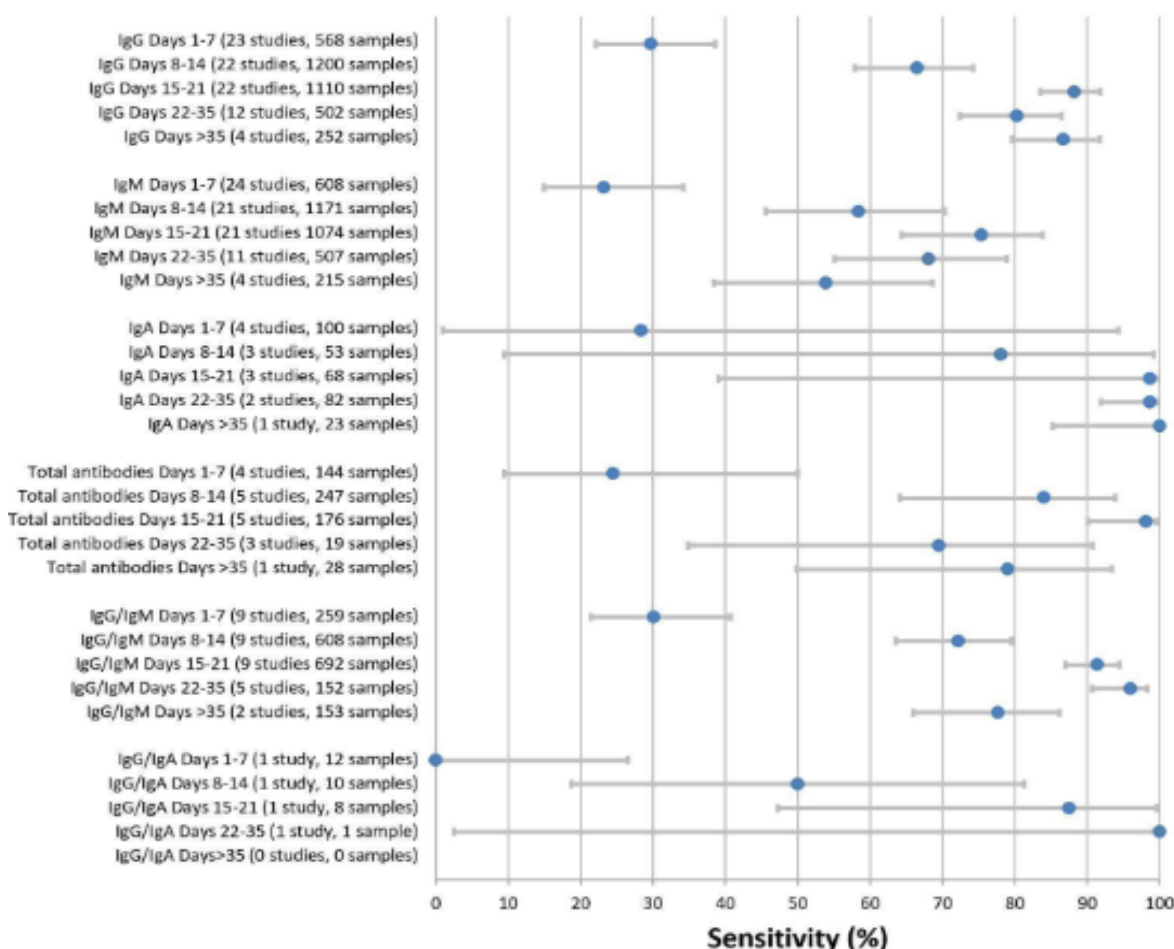


[Enlace al documento original](#)

El objetivo de esta revisión fue evaluar la exactitud diagnóstica de las pruebas de anticuerpos para determinar si una persona que se presenta en el ámbito de atención primaria u hospitalaria tiene o ha tenido la infección por el SARS-CoV-2. La búsqueda se realizó hasta el 27 de abril 2020. Se incluyeron estudios de cualquier diseño que evaluaran las pruebas de anticuerpos (incluyendo la prueba enzimática inmunoabsorbente, inmunoensayos de quimioluminiscencia y pruebas de flujo). Se incluyeron todos los estándares de referencia para definir la presencia o ausencia del SARS-CoV-2 (incluidas las pruebas de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) y los criterios de diagnóstico clínico).

Los resultados quedan resumidos en la siguiente tabla:

Meta-analytical estimates of sensitivity (with 95% CI) by antibody class and time since symptom onset



Conclusiones de los autores de la Revisión:

1. La sensibilidad de las pruebas de anticuerpos es demasiado baja en la primera semana desde la aparición de los síntomas como para desempeñar un papel principal en el diagnóstico de la covid-19, pero aún pueden tener un papel complementario a otras pruebas en las personas que se presenten más tarde, cuando las pruebas de RT-PCR son negativas, o no se realizan.
2. Es probable que las pruebas de anticuerpos tengan una función útil para detectar una infección previa de SARS-CoV-2 si se utilizan 15 o más días después de la aparición de los síntomas.
3. Sin embargo, actualmente se desconoce la duración de los anticuerpos y se han encontrado muy pocos estudios con resultados más allá de los 35 días posteriores a la aparición de los síntomas. Por lo tanto, no existe certeza acerca de la utilidad de estas pruebas para los estudios de seroprevalencia con fines de gestión de la salud pública.
4. Las preocupaciones sobre el alto riesgo de sesgo y la aplicabilidad hacen que sea probable que la exactitud de las pruebas cuando se usen en la práctica clínica habitual sea menor que la informada en los estudios incluidos en la Revisión
5. La sensibilidad se ha evaluado principalmente en pacientes hospitalizados, por lo que no está claro si las pruebas son capaces de detectar niveles de anticuerpos más bajos que probablemente se observan con la enfermedad covid-19 más leve y asintomática.
6. Este es un campo de estudio que evoluciona muy rápidamente y se planean actualizaciones continuas de esta revisión sistemática activa

Autores: Ricardo Rodríguez Barrientos y Jesús Redondo Sánchez

Blog del Grupo de Enfermedades Infecciosas de SoMaMFyc

[Enlace al blog](#)



Bibliografía

1. Sanidad Y Consumo M. Información Científico Técnica. Enfermedad por coronavirus, COVID-19. 3 Julio 2020. 2020;
2. Hayes G. Revealed: the long-term severe effects of Covid-19 that could go on for months [Internet]. Telegraph. 2020. Available from: <https://www.telegraph.co.uk/global-health/science-and-disease/revealed-long-term-severe-effects-covid-19-can-go-months/>
3. Xing Y, Mo P, Xiao Y, Zhao O, Zhang Y, Wang F. Post-discharge surveillance and positive virus detection in two medical staff recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19), China, January to February 2020. *Eurosurveillance*. 2020;25(10):2–5.
4. Lan L, Xu D, Ye G, Xia C, Wang S, Li Y, et al. Positive RT-PCR Test Results in Patients Recovered From COVID-19. *JAMA*. 2020 Feb;323(15):1502–3.
5. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA*. 2020 Mar;323(15):1488–94.
6. CDC Korea. Findings from investigation and analysis of re-positive cases [Internet]. 2020 may [Internet]. 2020. Available from: <https://www.cdc.go.kr/board/board.es?mid=&bid=0030#>
7. Ministerio De Sanidad. Estudio ene-covid: informe final estudio nacional de sero-epidemiología de la infección por sars-cov-2 en España. 2020; Available from: https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/ene-covid/docs/ESTUDIO_ENE-COVID19_INFORME_FINAL.pdf
8. Information H, Authority Q. Evidence summary of the immune response following infection with SARS-CoV-2 or other human coronaviruses. 2020;(June). Available from: https://www.hiqa.ie/sites/default/files/2020-06/Evidence-summary_SARS-CoV-2-immune-response.pdf
9. To KK-W, Tsang OT-Y, Leung W-S, Tam AR, Wu T-C, Lung DC, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2020 May;20(5):565–74.
10. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020 May;581(7809):465–9.
11. Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA*. 2020 Mar;323(16):1582–9.
12. Robbiani DF, Gaebler C, Muecksch F, Lorenzi JCC, Wang Z, Cho A, et al. Convergent antibody responses to SARS-CoV-2 in convalescent individuals. *Nature*. 2020 Jun;
13. Chandrashekar A, Liu J, Martinot AJ, McMahan K, Mercado NB, Peter L, et al. SARS-CoV-2 infection protects against rechallenge in rhesus macaques. *Science*. 2020 May;
14. Gao Q, Bao L, Mao H, Wang L, Xu K, Yang M, et al. Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. *Science*. 2020 Jul;369(6499):77–81.
15. Yu J, Tostanoski LH, Peter L, Mercado NB, McMahan K, Mahrokhian SH, et al. DNA vaccine protection against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Science*. 2020 May;
16. Zhu F-C, Li Y-H, Guan X-H, Hou L-H, Wang W-J, Li J-X, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *Lancet (London, England)*. 2020 Jun;395(10240):1845–54.
17. Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, Mateus J, Dan JM, Moderbacher CR, et al. Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. *Cell*. 2020 Jun;181(7):1489-1501.e15.
18. Yuan J, Kou S, Liang Y, Zeng J, Pan Y, Liu L. PCR Assays Turned Positive in 25 Discharged COVID-19 Patients. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2020 Apr;
19. Ibarroondo FJ, Fulcher JA, Goodman-Meza D, Elliott J, Hofmann C, Hausner MA, et al. Rapid Decay of Anti-SARS-CoV-2 Antibodies in Persons with Mild Covid-19. *The New England journal of medicine*. United States; 2020.
20. Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Spijker R, et al. Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;2.