

Evaluación de la reinfección por SARS-CoV-2 1 año después de una infección primaria en una población en Lombardía, Italia

Josè Vitale, MD Nicola Mumoli, MD Pierangelo Clerici, MD Massimo De Paschale, MD Isabella Evangelista, MD Marco Cei, MD Antonino Mazzone, MD

Afiliaciones de los autores: Magenta Hospital, ASST Ovest Milanese, Magenta, Italy (Vitale, Mumoli, Evangelista, Cei); Legnano Hospital, ASST Ovest Milanese, Legnano, Italy (Clerici, De Paschale, Mazzone).

JAMA, doi:10.1001/jamainternmed.2021.2959, 28 de mayo, 2021.

A pesar de que más de 150 millones de personas se infectan en todo el mundo, las reinfecciones por SARS-CoV-2 son poco frecuentes. El riesgo de una segunda infección en la población que se ha recuperado de COVID-19 es crucial para mejorar el manejo de cuarentena y optimizar las campañas de vacunación en curso. Se ha informado la tasa de reinfección entre los trabajadores de la salud,^{1,2} pero la tasa de reinfección en la población general es menos clara.^{3,4}

Métodos | Investigamos la incidencia de infección primaria y de reinfección por SARS-CoV-2 entre individuos que, durante la primera ola de la pandemia en Italia (febrero a julio del 2020), tuvieron diagnóstico por PCR de COVID-19 (consulte el Apéndice electrónico en el Suplemento para conocer la plataforma y los detalles).

Pacientes sintomáticos y asintomáticos de cualquier edad, que fueron reclutados en varios programas de detección y rastreo de contactos, fueron incluidos. Obtuvimos la aprobación del comité de ética local, el cual, dada la característica observacional del estudio, no fue necesario el consentimiento informado de parte de los participantes. El estudio siguió las guías de Fortalecimiento del Informe de Estudios Observacionales en Epidemiología (STROBE), para estudios de cohorte.

El laboratorio del estudio atiende a 4 hospitales (1400 camas) y está en una de las zonas sanitarias más gravemente afectadas (560 km²; 470.000 habitantes) en Lombardía, Italia, con 122.007 resultados de la prueba de PCR.

Definimos casos (aquellos con infección que resultaron positivos para PCR) y controles (aquellos sin infección que resultaron negativos para la PCR) de acuerdo con las pautas de la Organización Mundial de la Salud; Los criterios se especifican en el **Apéndice electrónico** en el Suplemento. Las cohortes fueron consideradas como que estaban en riesgo desde el momento de la primera definición (fecha de resultado positivo de la prueba para los casos; fecha del segundo resultado negativo de la prueba para los controles) hasta el final de la observación (28 de febrero de 2021) o un nuevo resultado positivo de la prueba de PCR.

Las reinfecciones se definieron por una segunda positividad de RT-PCR más allá de 90 días después de la resolución completa de la primera infección y con al menos 2 resultados de pruebas negativos consecutivos entre los episodios.⁵ La ventana de 90 días se decidió sobre la base de los informes de persistencia del virus ARN hasta las 12 semanas.⁵ Los análisis estadísticos se realizaron utilizando JMP, versión 14.0 (SAS Institute) y Prism, versión 9.0.2 (GraphPad). La significación estadística se estableció en $p < 0,05$.

Resultados | Se muestran las características demográficas basales en la **tabla**. La edad media (rango intercuartílico) de los pacientes fue de 59 (40-78) años, pero los casos positivos eran más añosos y estaban principalmente distribuidos en la zona industrial de Legnano.

Durante el seguimiento (media [DE], 280 [41] días) se confirmaron 5 reinfecciones (0,31%; IC del 95%, 0,03% -0,58%) en la cohorte de 1579 pacientes positivos. La mayoría de estos pacientes fueron evaluados, tratados y seguidos en hospitales o consultorios ambulatorios de COVID-19.⁶ Solo 1 fue hospitalizado y 4 pacientes tenían una relación cercana (2 pacientes trabajan en hospitales, 1 paciente se sometió a transfusiones cada semana y 1 paciente se retiró en una residencia de ancianos) con cuidados de la salud. El intervalo medio (DE) entre la infección primaria y la reinfección fue superior a 230 (90) días.

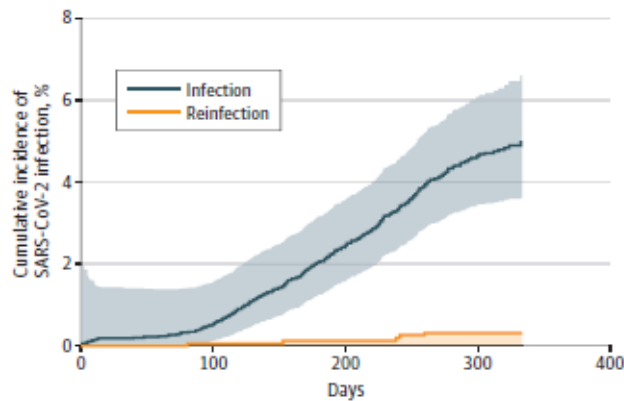
De 13.496 personas que inicialmente no estaban infectadas con SARS-CoV-2, 528 (3,9%; IC del 95%, 3,5% -4,2%) desarrollaron posteriormente una infección primaria. La densidad de la incidencia por 100 000 días-persona fue de 1,0 (IC del 95%, 0,5-1,5) para las reinfecciones en comparación con 15,1 (IC del 95%, 14,5-15,7) para las nuevas infecciones, mientras que la razón de la tasa de incidencia ajustada por edad, sexo, etnia y área sanitaria fue 0.07 (95% CI, 0.06-0.08). Después de analizar la incidencia acumulada durante el seguimiento, confirmamos que las 2 cohortes fueron significativamente diferentes (índice de riesgo, 0,06; IC del 95%, 0,05-0,08; prueba de rango logarítmico $p < 0,001$) (**Figura**).

Table. Population Characteristics

Characteristic	SARS-CoV-2 RT-PCR		
	Negative result at baseline and during follow-up (n = 12 968)	Negative result that converted to positive during follow-up (n = 528)	Positive result at baseline (n = 1579)
Age, y			
Mean (SD)	57 (23)	58 (23)	62 (18)
Median (IQR)	59 (40-77)	59 (41-78)	63 (50-78)
Range	0-108	0-100	0-107
Sex, No. (%)			
Women	6960 (53.7)	315 (59.7)	771 (48.8)
Men	6008 (46.3)	213 (40.3)	808 (51.2)
Racial/ethnic group, No. (%)			
White	11 390 (87.8)	494 (93.6)	1449 (91.8)
Asian	578 (4.5)	15 (2.8)	41 (2.6)
Black	466 (3.6)	7 (1.3)	22 (1.4)
Latinx	506 (3.9)	12 (2.3)	59 (3.7)
Other	28 (0.2)	0	8 (0.5)
Health district, No. (%)			
Legnano	7441 (57.4)	293 (55.4)	798 (50.5)
Magenta	4203 (32.4)	192 (36.4)	728 (46.1)
Abbiategrosso	737 (5.7)	20 (3.8)	47 (3.0)
Cuggiono	587 (4.5)	23 (4.4)	6 (0.4)
No. of tests, median (IQR)	3 (3-4)	4 (4-5)	3 (3-5)
Person-day of follow-up	3 499 503	112 974	496 586
Inpatients, No. (%)	3547 (27.4)	308 (58.3)	1176 (74.5)
Symptomatic, No (%)	5554 (42.8)	371 (70.3)	1105 (70.0)

Abbreviations:
IQR, interquartile range;
RT-PCR, reverse-transcription-polymerase chain reaction.

Figure. Cumulative Incidence of SARS-CoV-2 Infection



No. days at risk				
RT-PCR positive	10 988	137 085	325 798	496 586
RT-PCR negative	31 742	491 579	2 040 576	3 499 503

RT-PCR indicates reverse-transcriptase-polymerase chain reaction.

Discusión | Los resultados del estudio sugieren que las reinfecciones son eventos raros y que los pacientes que se han recuperado de COVID-19 tiene un menor riesgo de reinfección. La inmunidad natural al SARS-CoV-2 parece conferir un efecto protector durante al menos un año, que es similar a la protección informada en los estudios recientes de vacunas.

Sin embargo, la observación terminó antes de que las variantes del SARS-CoV-2 comenzaran a extenderse y se desconoce qué tan bien la inmunidad natural al virus de tipo salvaje protegerá contra las variantes.

Referencias

1. Lumley SF, O'Donnell D, Stoesser NE, et al; Oxford University Hospitals Staff Testing Group. Antibody status and Incidence of SARS-CoV-2 Infection in Health Care Workers. *N Engl J Med*. 2021;384(6):533-540. doi:10.1056/NEJMoa2034545

2. Hall VJ, Foulkes S, Charlett A, et al; SIREN Study Group. SARS-CoV-2 infection rates of antibody-positive compared with antibody-negative health-care workers in England: a large, multicentre, prospective cohort study (SIREN). *Lancet*. 2021;397(10283):1459-1469. doi:10.1016/S0140-6736(21)00675-9

3. Hansen CH, Michlmayr D, Gubbels SM, Mølbak K, Ethelberg S. Assessment of protection against reinfection with SARS-CoV-2 among 4 million PCR-tested individuals in Denmark in 2020: a population-level observational study. *Lancet*. 2021;397(10280):1204-1212. doi:10.1016/S0140-6736(21)00575-4

4. Harvey RA, Rassen JA, Kabelac CA, et al. Association of SARS-CoV-2 seropositive antibody test with risk of future infection. *JAMA Intern Med*. 2021; 181(5):672-679. doi:10.1001/jamainternmed.2021.0366

5. US Centers for Disease Control and Prevention. Investigative criteria for suspected cases of SARS-CoV-2 reinfection (ICR). Accessed March 1, 2021.

<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/php/invest-criteria.html> 6. Mumoli N, Vitale J,

Mazzone A. Clinical immunity in discharged medical patients with COVID-19. Int J Infect Dis. 2020;99:229-230. doi:10.1016/j.ijid.2020.07.065

Traducción: Ramiro Heredia (ramiroherediamd@gmail.com)