**Evaluación de la protección contra la reinfección con**

**SARS-CoV-2 entre 4 millones de personas sometidas a pruebas de PCR en**

**Dinamarca en 2020: un estudio observacional a nivel de población**

**Introducción**

El SARS-CoV-2, la causa de la epidemia de COVID-19, ha

resultó en más de 117 millones de casos y más de 2 · 6 millones

muertes en todo el mundo al 7 de marzo de 2021, según las estimaciones de

OMS. La presencia o ausencia de inmunidad protectora.

después de la infección o la vacunación contra el SARS-CoV-2

afectará la transmisión del virus y la gravedad de

enfermedad. La ausencia de inmunidad preexistente a

Se cree que el SARS-CoV-2 es responsable de la rápida

propagación del virus a nivel mundial y para la continuación

pandemia. Por lo tanto, una mayor comprensión de la

grado de protección contra la reinfección con SARSCoV-

2 es fundamental para perfeccionar la intervención adecuada

estrategias.

Se sabe poco sobre la protección contra el SARS-CoV-2

infecciones repetidas, pero dos estudios en el Reino Unido han encontrado

que la inmunidad podría durar al menos 5-6 meses después

infección. Estos datos sugieren que la reinfección con

El SARS-CoV-2 es raro y ocurre en menos del 1% de

individuos que previamente dieron positivo para SARSCoV-

2. Estos hallazgos son consistentes con varios

pequeños estudios de caso, con sólo hasta seis pacientes, realizados en el

Estados Unidos, China, Corea del Sur e India, que encontraron reinfección

ocurrir dentro de los 26-142 días después de la primera infección,

respaldado por evidencia genética y prueba de PCR negativa

resulta entre las dos infecciones. Los estrechamente relacionados

virus inmunidad inducida por SARS-CoV y MERS-CoV

que típicamente duró 2-3 años después de la infección.

Dinamarca registró su primer caso positivo de SARS-CoV-2 el

27 de febrero de 2020.Al igual que en otros países europeos, el

La epidemia se caracterizó por dos oleadas de infecciones

en 2020, uno en primavera (marzo-mayo) y uno en otoño–

invierno (septiembre-diciembre). Dinamarca ha estado haciendo

pruebas de alta intensidad para la infección por SARS-CoV-2 entre

sus 5 · 8 millones de habitantes, con inversión

en instalaciones de prueba

hecho con el objetivo más amplio de mantener la sociedad abierta siempre que

posible. Además de las pruebas de PCR realizadas sobre síntomas

individuos por remisión dentro del sistema nacional de salud

sistema, un sistema de prueba nacional paralelo, principalmente

dirigido a individuos no sintomáticos, se convirtió ampliamente

disponible a partir de mayo de 2020, conocido como TestCenter Dinamarca.

Como parte de este sistema de pruebas paralelo, a nivel nacional

prueba

estaciones ofrecieron pruebas de PCR gratuitas a todos los residentes de edad

18 años o más, con posteriores

expansión a todos

mayores de 2 años en septiembre de 2020. El número de pruebas

estaciones ha ido aumentando gradualmente durante 2020, y por

31 de diciembre de 2020, se habían realizado más de 10 millones de pruebas de PCR.

realizado en Dinamarca en 3 · 96 millones de personas en total. Todas

Las pruebas son inequívocamente identificables a las personas, lo que permite

identificación

de individuos con más de un positivo

prueba a escala nacional. El objetivo de nuestro estudio fue estimar

protección contra infecciones repetidas según lo medido

por PCR positiva de SARS-CoV-2, incluyendo si

la protección estimada resultante de una primera infección

diferían por grupo de edad, sexo o período de tiempo desde la infección.

**Métodos**

Diseño de estudios, recopilación de datos y sistema de vigilancia.

En este estudio observacional a nivel de población, recopilamos

datos a nivel individual de la microbiología danesa

Base de datos (MiBa) para todas las personas que se sometieron a una prueba de PCR

para el SARS-CoV-2 entre el 26 de febrero y el 31 de diciembre de 2020.

Se capturan registros electrónicos de reservas y resultados

en MiBa en un formato identificable y enriquecido

con datos (incluyendo edad, sexo y estado vital) del

sistema de registro civil y otros registros por el automatizado

sistema nacional de vigilancia. El sistema de vigilancia

está alojado y mantenido por Statens Serum Institut (SSI;

Copenhague, Dinamarca), el Instituto Nacional Danés

para el Control y la Prevención de Enfermedades Infecciosas. En cada sitio de prueba de PCR que forma parte de TestCenter.

Dinamarca, se recogen y transportan frotis de garganta

a las instalaciones del laboratorio central de alto rendimiento (uno en

el campus de SSI o uno que abrió el 7 de diciembre de 2020,

en Aarhus, Dinamarca) y probado por PCR. Equipo

para las pruebas de PCR se reservan electrónicamente o por teléfono,

con los resultados de la prueba generalmente disponibles dentro de las 48 h (positivo,

negativo o inconcluso) y comunicado a la

paciente en línea a través de registros médicos electrónicos personales

(y su médico de atención primaria). Para los que estaban

probado a través de remisión como parte de la atención sanitaria nacional

sistema de prueba, los pacientes asistieron a hospitales o primarios

centros de atención y se tomaron hisopos de garganta para PCR

pruebas y transportado a una de las diez clínicas principales,

laboratorios microbiológicos públicos. Dependiendo de

si los pacientes fueron evaluados como parte de la

sistema de salud o TestCenter Dinamarca, diferentes

Se utilizaron plataformas de PCR. La microbiología clínica

Los laboratorios aplicaron una gama de productos comerciales con la marca CE.

plataformas o ensayos internos que eran todos de calidad

controlado de acuerdo con el diagnóstico de microbiología clínica

normas. El laboratorio TestCenter Dinamarca aplicó un ensayo de RT-PCR con el gen E en SARS-CoV-2 como

el objetivo. En diciembre de 2020, la prueba rápida de antígenos también se convirtió en

disponible gratuitamente en estaciones de prueba públicas independientes y dedicadas

(las pruebas de antígenos comerciales estaban disponibles para

compra antes de esta fecha); estas pruebas no fueron capturadas

por vigilancia y no se incluyen en este análisis. La

Los análisis que presentamos en este artículo se basan en datos

extraídos del sistema nacional de vigilancia y

cubre todas las pruebas de PCR, tanto las realizadas en el ámbito nacional

sistema de salud y en TestCenter Dinamarca.

Nuestros análisis se basan en datos nacionales daneses existentes.

Datos de vigilancia de COVID-19 y no requirió ética

aprobación. Una copia del protocolo está disponible en línea.

**Análisis de infecciones y reinfecciones durante la**

**segunda oleada**

Para su inclusión en este análisis, seleccionamos a todas las personas en el

país con una prueba de PCR positiva o negativa del

primer brote de la epidemia, es decir, antes del 1 de junio de 2020 (todos

resultados de pruebas no concluyentes [aproximadamente el 1% de todas las pruebas]

se eliminaron del conjunto de datos antes del análisis). Nosotros entonces

siguió esta cohorte a través de la segunda oleada de

la epidemia, del 1 de septiembre al 31 de diciembre de 2020, para ver quién

contrajo una infección por SARS-CoV-2 (confirmada por PCR)

durante este período. Las tasas de infección durante el segundo

el aumento se comparó entre aquellos con un positivo o

prueba negativa desde la primera oleada. Individuos que probaron

positivo por primera vez durante el período del 1 de junio al 31 de agosto

(es decir, entre el final de la primera oleada y el comienzo de

la segunda oleada) fueron excluidos del análisis, al igual que

personas que murieron por cualquier causa antes del 1 de septiembre de 2020.

Calculamos la tasa de infección como el número de

individuos con pruebas de PCR positivas durante el segundo

aumento dividido por el número acumulado de días-persona

en riesgo. Calculamos el número de días en riesgo para cada

individuo en la muestra como el número de días desde

1 de septiembre de 2020, hasta la primera prueba positiva, o 31 de diciembre de 2020,

lo que ocurra primero. Censuramos el tiempo de seguimiento en

el evento de la muerte. Esta censura no informativa

mecanismo esencialmente asumió una tasa de infección similar

habría sido observado entre los que murieron si hubieran

había sobrevivido, como se observó entre los sobrevivientes con

el mismo estado de exposición (ya sea infectado previamente

o no infectado). Calculamos la razón de tasas ajustadas (RR)

y el IC del 95% que lo acompaña utilizando la regresión de Poisson,

ajustado por sexo, grupo de edad (0 a 5, 6 a 14, 15 a 24, 25 a 34,

35–44, 45–54, 55–64, 65–74, 75–84 y ≥85 años), y

frecuencia de la prueba (número de pruebas de PCR realizadas en cada

persona en 2020 categorizada como 1–2, 3–5, 6–10 y

≥11 pruebas) para controlar posibles factores de confusión. Protección

contra infecciones repetidas se calculó como 1 - ajustado

RR, análogo al método de estimación de vacuna

eficacia a partir de datos de observación.

Debido a que las personas eran propensas a hacerse más pruebas si

pensaron que podrían tener un mayor riesgo de infección,

existía la posibilidad de sesgo en el análisis principal,

especialmente si los patrones de prueba difieren entre aquellos con

y sin prueba previa positiva. Por esta razón, nosotros

Hicimos un análisis de sensibilidad en el que repetimos los principales

análisis en un subgrupo de personas (enfermeras, médicos,

trabajadores y asistentes de salud) que fueron evaluados

con frecuencia y de forma rutinaria como parte de su profesión

(los detalles sobre las profesiones se obtuvieron a través de enlaces

con el registro de autorizaciones sanitarias del

Autoridad Danesa de Seguridad del Paciente) .

Para determinar en qué medida nuestros hallazgos

dependía de la brecha entre la primera y la segunda oleada

(es decir, el tiempo mínimo permitido entre repeticiones

pruebas positivas para que un individuo sea categorizado como

reinfectados), hicimos dos análisis de sensibilidad adicionales,

uno en el que el segundo aumento comenzó el 1 de agosto de 2020

(es decir, 2 meses después del final de la primera oleada), y uno en

que comenzó el 1 de octubre de 2020 (es decir, 4 meses después de la

final de la primera oleada). El período para el primer aumento fue

sin alterar.

**Análisis de cohortes alternativo**

Utilizando un enfoque de análisis alternativo, hicimos

uso de los datos disponibles para investigar las tasas de reinfección

a lo largo de la epidemia, no solo durante la

segunda oleada. Cada individuo con un resultado de la prueba de PCR

fue seguido desde el momento de su primera prueba,

independientemente de la fecha y si tuvieron un resultado positivo

o resultado negativo, hasta el 31 de diciembre de 2020, o un nuevo resultado positivo

prueba al menos 90 días después. Si la prueba inicial fue negativa,

una prueba positiva posterior dentro de los 90 días cambió

el estado de un individuo de no infectado a previamente

infectado. Comparamos la tasa de infección observada

durante el seguimiento cuando las personas no estaban infectadas con

la tasa observada durante el seguimiento de las personas que fueron

previamente infectado. Aquellos que dieron positivo durante

seguimiento por primera vez (es decir, quién había inicialmente

tiempo contribuido como un individuo no infectado) permaneció

en seguimiento pero, desde la fecha de su primera infección,

contribuyó tiempo como un individuo previamente infectado.

Estimamos el RR ajustado utilizando los mismos métodos

como para el análisis principal, excepto que el modelo fue

adicionalmente ajustado para el mes de inicio de seguimiento

(mediante la inclusión de variables indicadoras) para minimizar

confusión debido a variaciones en el subyacente

tasa de infección a lo largo del tiempo.

**Variaciones por edad, sexo y tiempo desde la primera infección**

Evaluar si el nivel de protección conferido por

infección previa difería según el sexo o la edad, ampliamos

el análisis de cohorte alternativo para incluir la interacción

términos con sexo y grupo de edad (restringido a cuatro

grupos [0-34, 35-49, 50-64, ≥65 años] para evitar estratos

con pocos eventos). Esta expansión nos permitió calcular

una estimación del efecto protector por separado para cada edad

grupo y por sexo, y para probar la evidencia de modificación del efecto

utilizando una prueba de razón de verosimilitud. Usamos un similar

enfoque para comparar el nivel de protección contra repetir infecciones según lo medido por prueba de PCR positiva

antes y después de los primeros 6 meses de seguimiento. Lo hicimos

este análisis dividiendo el tiempo en riesgo en dos períodos para

aquellos con más de 180 días de seguimiento (individuos

con <181 días de seguimiento contribuido con solo una

período único no superior a 6 meses), el primero de 0

a 180 días, y el segundo desde el día 181 hasta el final de

seguimiento, ya sea a través de un resultado positivo de la prueba, muerte,

o fin de estudio. Incluimos un término de interacción con

período en el modelo para permitir una evaluación separada de

protección contra infecciones repetidas medida por

Positividad de PCR para los dos períodos. También trazamos un

Curva de Kaplan-Meier de tiempo hasta la infección durante

seguimiento.

Reportamos proporciones calculadas usando (Clopper-

Pearson) IC del 95%. Hicimos todos los análisis usando SAS

versión 9.4 y gráficos generados usando Graphpad Prism

(versión 8.3.0).

**Papel de la fuente de financiación**

No hubo una fuente de financiación para este estudio.

**Resultados**

La capacidad de realizar pruebas de PCR para el SARS-CoV-2 en

Dinamarca aumentó rápidamente durante 2020, desde las primeras pruebas

en febrero hasta fin de año, cuando aproximadamente

El 10% de la población se evaluó cada semana en promedio.

Durante la primera oleada de la epidemia (es decir, antes de junio),

533381 personas fueron evaluadas, de las cuales 11 727 (2 · 20%) fueron

PCR positivo. Durante la segunda oleada (desde el 1 de septiembre

al 31 de diciembre de 2020), se hicieron pruebas a 3,48 millones de personas,

de los cuales 150 159 (4 · 32%) dieron positivo (figura 1). Por

31 de diciembre de 2020, 3 · 96 millones de personas, más de dos tercios

de la población de 5 · 8 millones de personas — habían sido evaluados

al menos una vez, de los cuales 2.55 millones (64.4%) habían sido

probado más de una vez (figura 2; apéndice p 6).

Después de excluir a 610 personas que dieron positivo para el

primera vez entre la primera y la segunda oleada de

epidemia, y otros 7432 que murieron (por cualquier causa)

antes de la segunda oleada (de los cuales 659 habían dado positivo

para el SARS-CoV-2 durante la primera oleada; apéndice p 2),

525339 de los que fueron evaluados durante la primera oleada

de la epidemia se mantuvo en seguimiento durante el

segunda oleada. En esta población, 11068 (2 · 11%) individuos

dieron positivo durante la primera oleada, de los cuales 72

(0 · 65% [95% CI 0 · 51–0 · 82]) dio positivo nuevamente durante

el segundo aumento en comparación con 16 819 (3 ​​· 27% [IC del 95%

3 · 22-3 · 32]) de 514 271 personas que fueron negativas durante

la primera oleada.

La tasa diaria de infección durante el segundo aumento.

fue de 5 · 35 pruebas positivas por 100 000 personas entre las

que previamente habían dado positivo versus 27.06 por

100 000 personas entre los que se sometieron a la prueba previamente

negativo (tabla 1). El RR ajustado de infección

fue 0 · 195 (95% CI 0 · 155–0 · 246) entre los que

previamente dieron positivo en comparación con los que

anteriormente solo había dado negativo. El estimado

protección contra la repetición de infecciones después de anteriores

La infección por SARS-CoV-2 fue del 80,5% (IC del 95%: 75,4-84,5;

tabla 1).

La frecuencia de prueba durante la segunda oleada fue un poco

más alto entre aquellos que no tuvieron una prueba positiva

resultado durante la primera oleada que entre aquellos que

dio positivo durante la primera oleada (apéndice p 3). en un

análisis de sensibilidad, restringimos la muestra al

15604 enfermeras, médicos, trabajadores sociales,

y asistentes de salud que estuvieron presentes en el

muestra. Se les realizó una mediana de 10 pruebas (IQR 9-12)

cada uno en 2020, y 658 (4 · 2%) dieron positivo durante el

primera oleada (tabla 1). Ocho (1 · 2%) de 658 que realizaron la prueba

positivo en el primer aumento también dio positivo durante el

segunda oleada. Por el contrario, entre los que se quedaron

no infectados durante la primera oleada, 934 (6,2%) de

14 946 dieron positivo durante la segunda oleada. La

RR ajustado fue 0 · 189 (95% CI 0 · 094–0 · 379) y la protección estimada contra la reinfección fue del 81,1%

(IC del 95%: 62 · 1–90 · 6). Moviendo la fecha en la que el

La segunda oleada comenzó en dos análisis de sensibilidad, y

revisando así la definición de reinfección en nuestro

estudiar cambiando la brecha entre el primero y el segundo

prueba positiva, solo afectó ligeramente la protección estimada

contra la infección repetida (tabla 1).

Se incluyeron 2432509 personas en la alternativa

análisis de cohortes, con 28875 (1 · 19%) individuos contribuyendo

períodos de tiempo expuestos y 2405683 (98 · 90%)

contribuyendo períodos de tiempo no expuestos, con 2049 contribuyendo

a períodos de tiempo no expuestos y expuestos,

con un total de 138 reinfecciones. Ningún individuo probado

positivo más del doble. Los resultados de esta alternativa

Los análisis de cohortes fueron muy similares a los de los principales

análisis (tabla 1), aunque se basó en más

eventos debido al tiempo de seguimiento adicional proporcionado

por el enfoque analítico, que también permite el análisis

de reinfección durante todo el año calendario. El estimado

protección contra infecciones repetidas en este análisis

fue 78,8% (IC del 95% 74,9-82,1).

También en el análisis de cohortes alternativo, encontramos pocos

evidencia de que el grado de protección contra la repetición

infección medida por la positividad de la PCR conferida por

la infección previa varió según el grupo de edad por debajo de los 65 años.

Sin embargo, la protección contra la infección repetida entre

los de 65 años o más fue menor que entre

grupos de edad más jóvenes (tabla 2). No encontramos evidencia de

diferencias en las estimaciones de protección contra la repetición

infección por sexo, ni encontramos ninguna evidencia de que

la protección contra la repetición de la infección disminuyó después

6 meses de seguimiento (tabla 2; anexo p 7).

**Discusión**

Usamos un gran conjunto de datos de vigilancia nacional de

resultados de la prueba de PCR que se pueden remitir individualmente para estimar

grado en el que la infección previa por SARS-CoV-2

da como resultado protección contra infecciones repetidas. Nosotros encontramos

protección en la población sea del 80% o más en aquellos

menores de 65 años, pero aproximadamente el 47% en

los de 65 años o más. No vimos señales de

disminución de la protección contra la repetición de la infección

año 2020.

Nuestras estimaciones de protección general después

infección por SARS-CoV-2 de 77 a 83% están en consonancia con varios otros estudios de cohortes del Reino Unido, Qatar y

EE. UU. que informó que la reinfección es rara y ocurre

en menos del 1% de todos los casos de COVID-19.2,3,16,17 ¿Cuánto tiempo

la protección contra la repetición de la infección dura después

La infección por SARS-CoV-2 sigue siendo desconocida porque también

ha pasado poco tiempo desde el comienzo de la

pandemia, pero un estudio de más de 20000 servicios de salud

trabajadores en el Reino Unido encontraron que el riesgo de reinfección con

El SARS-CoV-2 se redujo en un 83% durante al menos 5 meses

después de la infección primaria.3 Otro estudio de 12 541

los trabajadores en el Reino Unido mostraron un 89% de protección duradera

al menos 6 meses.2 Un estudio de detección de Qatar

43000 personas por PCR sugirieron que la protección contra

se repitió la infección en el 95% de las personas que

dio positivo, con una duración de al menos 7 meses.17 Anterior

Los estudios han encontrado que los anticuerpos contra otros coronavirus

disminuyen con el tiempo y permiten la reinfección a largo plazo;

Sin embargo, la longevidad exacta de las respuestas de anticuerpos después de

La infección por coronavirus aún es incierta. Para circular

coronavirus humano, el período estimado de protección

inmunidad fue de 11 meses.18 Para MERS-CoV, los anticuerpos

estaban disminuyendo después de aproximadamente 5 meses mientras

La inmunidad duró hasta 3 años, y para el SARS-CoV, hasta

2 años8-10,19 Estimaciones de seroprevalencia de anticuerpos IgG

contra el SARS-CoV-2 son variables dependiendo de la

métodos de laboratorio utilizados, cohorte seleccionada, geografía

ubicación y origen étnico de los participantes y su situación socioeconómica

20 En nuestro estudio en el que

clasificó el tiempo entre la infección y la reinfección en dos

períodos de tiempo importantes, tardíos y tempranos, no observamos un

efecto que indicaría una protección menguante contra la repetición

infecciones durante nuestro período de estudio.

Además de los estudios epidemiológicos, longitudinales

Se necesitan estudios serológicos y otros estudios inmunológicos.

para proporcionar información sobre los mecanismos de inmunidad

contra el SARS-CoV-2 y su duración. Un observacional

estudio de los EE. UU. que incluyó a 3 · 2 millones de personas

que se sometieron a pruebas de anticuerpos para el SARS-CoV-2 examinaron sus

patrones posteriores de la prueba de PCR.

fecha índice de su prueba serológica, las pruebas de PCR fueron

positivo para personas con un SARS-CoV-2 negativo

prueba de anticuerpos al menos diez veces más a menudo que para

aquellos que tuvieron una prueba de anticuerpos positiva.16 Muchos estudios

han examinado la inmunidad adaptativa después del SARS-CoV-2

infección.1 En un estudio longitudinal de inmunología

memoria del SARS-CoV-2, aproximadamente el 95% de las personas

inmunidad retenida hasta 8 meses después de la infección

basado en mediciones de anticuerpos, células B de memoria,

y células T CD4 y CD8.21 Aunque las concentraciones de

anticuerpos contra el pico y el receptor del SARS-CoV-2

dominio de unión disminuyó moderadamente durante los 8 meses

período de estudio, el número de células B de memoria aumentó

y las células T CD4 y CD8 de memoria tenían una vida media de

3-5 meses. Así, los diferentes tipos de inmunología

memoria como parte del sistema inmunológico adaptativo fueron

activo pero tenía una cinética distinta, y las medidas de

los anticuerpos circulantes no parecían predecir las células T

memoria.

Estimamos una protección relativamente baja contra la reinfección.

en personas de 65 años o más en comparación con los más jóvenes

individuos. Aquellos de 65 años o más tenían menos de

50% de protección contra infecciones repetidas por SARS-CoV-2

después de la primera infección. Sin embargo, otro grupo de estudio,

que utilizaron un diseño de estudio diferente, encontraron un alto grado de

protección contra la reinfección entre las personas mayores.

encontrando que las personas mayores eran más propensas que las más jóvenes

que las personas vuelvan a dar positivo si ya lo habían hecho

positivo podría explicarse por cambios naturales relacionados con la edad

en el sistema inmunológico de los adultos mayores, también conocido como

senescencia inmune. Estos cambios afectan tanto al sistema inmunológico innato como al adaptativo y a la coordinación de los sistemas inmunitarios.

respuestas y, por lo tanto, dan lugar a que las personas mayores sean más

susceptible a enfermedades infecciosas emergentes, como

SARS-CoV, MERS-CoV y otros virus. ​​Coordinación

de las respuestas de células T CD4 y CD8 específicas del SARS-CoV-2

se han encontrado alterados en personas de edad

65 años o más, pero no en individuos más jóvenes.

Además, la escasez de células T vírgenes se asoció con

envejecimiento y peores resultados de COVID-19.26 A la luz de esto

evidencia, nuestro análisis destaca la necesidad de proteger a las personas mayores

personas contra la reinfección por SARS-CoV-2 mediante vacunación,

medidas de distanciamiento físico y protección personal

equipo, como mascarillas, independientemente de los

estado de infección.

El potencial de reinfección de los trabajadores sanitarios es de

particular interés debido a su alto riesgo de exposición

al virus y pruebas frecuentes independientemente de los signos clínicos

y síntomas. En nuestro análisis de sensibilidad de la asistencia sanitaria

trabajadores, encontramos resultados similares a los de nuestro análisis principal.

Varios estudios de seroprevalencia de trabajadores sanitarios

han encontrado que el riesgo de infección por SARS-CoV-2 es

mayor en este grupo que en la población general. En un estudio de Irán, la seroprevalencia de IgG fue

casi el 20% . Un estudio de seroprevalencia entre pacientes

trabajadores en Dinamarca encontraron que el riesgo de infección

fue 1 38 veces mayor en los trabajadores de la salud de primera línea

trabajando en salas COVID-19 que en otros servicios de salud

trabajadores en el hospital. En nuestro estudio, encontramos que la

La tasa de infección entre los profesionales de la salud fue

alrededor del doble que en la población general.

Una de las principales fortalezas de nuestro estudio es el tamaño y la integridad.

de nuestro conjunto de datos, que se basa en todo el

población de Dinamarca e incluye a cada individuo

que ha sido probado para SARS-CoV-2 entre el 26 de febrero y

31 de diciembre de 2020. Aprovechamos el hecho de que Dinamarca

tiene una gran capacidad de prueba, ofreciendo pruebas gratuitas dentro de

la población sin necesidad de derivación, y sin importar

de edad, ya sea que un individuo sea sintomático o asintomático,

o si sospechan infección o no. Esto

marco nos permitió estudiar las diferencias dentro de la edad

grupos. Como se describió, las instalaciones de prueba se volvieron más fáciles

accesible durante el período de estudio y el

número de pruebas realizadas por semana aumentado en hasta

diez veces en la segunda oleada en comparación con la primera

aumento. No creemos que el cambio en el número total

de las pruebas realizadas ha afectado nuestro análisis; de hecho, el cambio

podría haber hecho nuestro análisis más completo porque

aquellos que tuvieran una prueba positiva en la primera oleada

probablemente no se les haya restringido el acceso a las pruebas

durante la segunda oleada.

El conocimiento de una primera prueba positiva podría potencialmente

afectar el comportamiento de un individuo, lo que resulta en diferenciales

clasificación errónea. Individuos con antecedentes

La prueba de PCR positiva puede implicar un riesgo más alto.

actividades (por ejemplo, no usar una mascarilla) debido a

supuesta inmunidad y, por lo tanto, es más probable que prueben

positivo por segunda vez. Por el contrario, y probablemente más

Probablemente, estas personas podrían tener menos probabilidades de tener un

segunda prueba de PCR porque podrían creerse

ser inmune. Tal comportamiento daría lugar a una

sobreestimación del efecto protector de anteriores

infección. Abordamos esta posible sobreestimación en

dos formas: ajustando los análisis por el número de pruebas

realizado y mediante el análisis de sensibilidad de la atención sanitaria

trabajadores. Los resultados de este análisis corroboraron la

resultados del análisis principal. Los diferentes enfoques

que adoptamos para el análisis de los datos no cambió el

resultados generales, y tampoco cambiar el definido

período de tiempo entre la primera y la segunda oleada. De echo,

el aumento en el período entre oleadas resultó en un

ligero aumento en la protección observada contra la repetición

infección, lo que sugiere que los criterios de reinfección

se volvió más específico porque menos recrudecimiento

las infecciones se clasificaron erróneamente como reinfecciones.

Por lo tanto, creemos que podemos sacar conclusiones representativas

sobre la protección contra la infección repetida en el

población.

Una de las limitaciones de nuestro estudio es que no pudimos

correlacionar los síntomas con la protección contra la repetición

infección porque los parámetros clínicos detallados no son

típicamente registrado a menos que el paciente haya sido admitido

hospital debido a síntomas graves de COVID-19. Nuestro conjunto de datos

incluye resultados de pruebas de personas con poca o ninguna

síntomas que podrían haber resultado en un comparativamente

menor respuesta inmune que si solo hubiéramos incluido

personas con síntomas moderados o graves. Sin embargo,

si hubiéramos incluido solo individuos con moderada

o infecciones graves, nuestros hallazgos tendrían

ha sido generalizable sólo a personas con síntomas

infecciones. Además, la clasificación errónea de las reinfecciones podría

han ocurrido si el ARN del virus detectable permaneció durante más

de 3 meses en algunos pacientes. Sin embargo, este potencial

Es poco probable que el sesgo haya afectado sustancialmente nuestros resultados

porque abordamos este posible error de clasificación

en el análisis alterando el período de tiempo definido

entre las oleadas de pandemias. Algunas clasificaciones erróneas

por las pruebas de PCR podrían haber ocurrido; sin embargo, la prueba utilizó

se cree que es muy precisa, con una sensibilidad

de 97 · 1% y especificidad de 99 · 98% . Por lo tanto,

solo esperaría aproximadamente dos falsos positivos

resultados por cada 10000 pruebas en personas no infectadas y

aproximadamente tres resultados negativos falsos por cada

100 pruebas en personas infectadas. Nuestros hallazgos son

solo muy levemente afectado cuando se tiene en cuenta la prueba

precisión (datos no mostrados). Finalmente, nuevas variantes de

SARS-CoV-2 con el área de unión al receptor 484K o 501Y

las sustituciones han aparecido recientemente en Dinamarca,

con algunas variantes conocidas por ser más transmisibles

luego el original. Durante el período de estudio, tales

aún no se han establecido variantes en Dinamarca; aunque

en 2021 este patrón está cambiando. Más prospectivo y

estudios de cohortes longitudinales junto con estudios moleculares

Se necesita vigilancia para caracterizar los títulos de anticuerpos.

y disminución de la protección contra infecciones repetidas y el efecto de los cambios antigénicos o las derivaciones del virus en

inmunidad.

En resumen, encontramos que la protección contra la repetición

La infección por SARS-CoV-2 es robusta y detectable en el

mayoría de las personas, protegiendo el 80% o más de la

población infectada naturalmente que son menores de

65 años contra reinfecciones dentro de la observación

período. Sin embargo, observamos que los individuos de edad

65 años o más tenían menos del 50% de protección contra

repetir la infección por SARS-CoV-2. Porque la vejez

grupo es más propenso a un curso clínico grave de

enfermedad, este hallazgo destaca la necesidad de implementar

medidas de protección para la población de edad avanzada en forma

de vacunas eficaces y mayor distanciamiento físico

y control de infecciones, incluso en aquellos conocidos por ser

previamente infectado. Además, nuestros datos indican que

La vacunación de individuos previamente infectados debe ser

hecho porque no se puede confiar en la protección natural.

