



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“RECURRENCIA DEL SARS-COV 2 ARN VIRAL EN
PACIENTES RECUPERADOS DE COVID-19”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

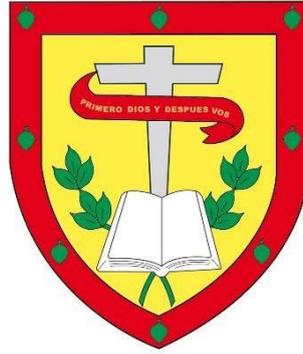
AUTOR: EVELYN DAYANA SALAZAR AGUILAR

DIRECTOR: DR. ESTEBAN ADRIAN REIBAN

CUENCA - ECUADOR

2021

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“RECURRENCIA DEL SARS-COV 2 ARN VIRAL EN
PACIENTES RECUPERADOS DE COVID-19”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: EVELYN DAYANA SALAZAR AGUILAR

DIRECTOR: DR. ESTEBAN ADRIAN REIBAN ESPINOSA

CUENCA - ECUADOR

2021

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

Evelyn Dayana Salazar Aguilar portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 0704800309.
Declaro ser el autor de la obra: **“RECURRENCIA DEL SARS-COV-2 ARN VIRAL EN PACIENTES RECUPERADOS DE COVID-19”**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 19 de noviembre de 2021



F:

Evelyn Dayana Salazar Aguilar
C.I. 0704800309

www.ucacue.edu.ec

CLAUSULA DE PROPIEDAD INTELECTUAL

Yo, Evelyn Dayana Salazar Aguilar, portadora de la cedula de ciudadanía No. 0704800309, en calidad de autora y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación "RECURRENCIA DEL SARS-COV-2 ARN VIRAL EN PACIENTES RECUPERADOS", certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación, son de exclusiva responsabilidad de su autora.

Cuenca, 19 de Noviembre del 2021.



Evelyn Dayana Salazar Aguilar
C.I. 0704800309

RESUMEN

Antecedentes: el SARS-CoV-2 tuvo origen en diciembre 2019, en Wuhan, China, como un virus con alta capacidad de contagio que provocó el aumento de muertes, y en consecuencia la declaratoria de una pandemia mundial en marzo del 2020 por parte de la OMS. **Objetivo:** Este estudio busca describir, en las diferentes bases bibliográficas la recurrencia de SARS-COV-2 en pacientes recuperados. **Metodología:** se realizó una investigación y análisis bibliográfico tipo narrativo en donde se recopiló información de fuentes como: Scopus, PubMed, Scielo, Medscape, sin restricción de idiomas, y se tomó en cuenta artículos de los últimos 2 años. **Resultados:** existe la posibilidad de que la PCR con transcripción inversa (RT-PCR) produzca resultados falsos negativos debido al procedimiento de muestreo. Además, puede ser que las recurrencias sean en realidad infecciones persistentes en las que la PCR resultó falsamente negativa al alta, el estudio de Yuan et al; demostró que el 14,5% (25/172) de los pacientes con “COVID-19” que fueron dados de alta con “PCR” negativa, tuvieron una prueba de RT-PCR positiva posterior para SARS-CoV-2. Estos pacientes experimentaron una media de $15,36 \pm 3,81$ días en el hospital, y el período medio entre el alta anterior y la prueba positiva varió de 4 a 17 días. **Conclusiones:** se evidenciaron dos factores para la reinfección por COVID-19: las distintas cepas y la capacidad de este virus de mutar, pero por la ausencia de secuenciación genómica resulta complejo establecer datos estadísticos específicos. A medida que progresen los estudios se podrá tener mayor evidencia sobre la reinfección.

Palabras clave: *sars-cov2, recurrencia, pcr con transcripción inversa.*

ABSTRACT

Background: SARS-CoV-2 originated in December 2019, in Wuhan, China, as a highly contagious virus that caused an increase in deaths, and consequently the declaration of a global pandemic in March 2020 by the WHO. **Objective:** This study seeks to describe the recurrence of SARS-COV-2 in recovered patients in the different bibliographic bases. **Methodology:** a narrative type bibliographic research and analysis was carried out where information was collected from sources such as Scopus, PubMed, Scielo, Medscape, without language restriction, and articles from the last 2 years were taken into account. **Results:** there is a possibility that reverse transcription PCR (RT-PCR) may produce false-negative results due to the sampling procedure. In addition, it may be that recurrences are persistent infections in which PCR was falsely negative at discharge, the study by Yuan et al; showed that 14.5% (25/172) of "COVID-19" patients discharged with negative PCR had a subsequent positive RT-PCR test for SARS-CoV-2. These patients experienced a mean of 15.36 ± 3.81 days in the hospital, and the mean period between prior discharge and positive test ranged from 4 to 17 days. **Conclusions:** two factors were evident for COVID-19 reinfection: the different strains and the ability of this virus to mutate, but due to the absence of genomic sequencing it is complex to establish specific statistical data. As studies progress, more evidence on reinfection will become available.

Keywords: sars-cov2, recurrence, reverse transcription pcr

ÍNDICE DE CONTENIDO

RESUMEN	3
CAPÍTULO I	
.....	
5	
1. INTRODUCCIÓN	
.....	
5	
1.1. Antecedentes	
.....	
5	
1.2. Planteamiento del problema	
5	
1.3. Formulación del problema	
.....	
6	
1.4. Justificación	
.....	
7	
CAPÍTULO II	
.....	
8	
2. MARCO TEÓRICO	
.....	
8	
2.1. Fundamento teórico	
.....	
8	
2.2. Características clínicas SARS-CoV-2	
.....	1
1	
2.3. Diagnóstico	
.....	1
2	
2.4. Sintomatología	
.....	1
2	
2.5. Recurrencia	
.....	1
3	
CAPÍTULO III	
.....	1
5	
3. OBJETIVOS	
.....	1
5	
3.1. Objetivo general	

.....	1
5	
3.2. Objetivos específicos	1
.....	1
5	
CAPÍTULO IV	1
-----	-----
6	1
4. DISEÑO METODOLÓGICO	1
-----	-----
6	1
4.1. Diseño general del estudio	1
.....	1
6	
4.2. Criterios de elegibilidad y exclusión	1
.....	1
6	
4.3. Métodos e instrumento para obtener la información	1
.....	1
6	
CAPÍTULO V	1
-----	-----
8	1
5. RESULTADOS, DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	1
-----	-----
8	1
5.1. Resultados	1
.....	1
8	
5.2. Discusión	1
.....	1
9	
5.3. Conclusiones	2
.....	2
1	
5.4 RECOMENDACIONES	2
.....	2
2	
REFERENCIAS	2
-----	-----
3	2

CAPÍTULO I

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Antecedentes

En la ciudad de Wuhan China en Diciembre del 2019 se originó una epidemia cuya etiología se desconocía. Debido a su alta capacidad de trasmisión a través de las vías respiratorias, en el lapso de un mes se esparció por el continente asiático, es así que el día 30 de enero del 2020, se declaró “emergencia de salud pública a nivel internacional”, el 11 de febrero del 2020 el “Comité Internacional de Taxonomía” lo denominó oficialmente como SARS-CoV-19 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), pues se demostró que se trataba de un virus perteneciente a la familia de los coronavirus(1). Un mes después, el 11 de febrero de 2020 se declaró pandemia mundial, la cual hasta el 04 de Abril del 2021 ha ocasionado un total de 848,929 muertes y 25.318,363 de infectados (2).

Es así que las medidas que se establecieron a raíz de la pandemia generaron un cambio drástico en la vida y en el sistema que lo rige, no solo desde el ámbito de la salud sino social, económico, laboral, pues varias empresas quebraron, otras surgieron y cientos de miles de personas fallecieron (3).

1.2. Planteamiento del problema

Se reportó el primer caso de COVID-19 en Ecuador el día 29 de febrero del 2020, se trataba de una mujer con 71 años quien viajó desde “Madrid” hasta “Guayaquil” el 14 del mismo mes. A partir de entonces, hasta el mes de Marzo se registraron 8225 casos confirmados, lo que convierte al país en la segunda nación con mayor número de contagios en Latinoamérica.

De acuerdo a las características clínicas de este virus, este puede ser leve, moderado, y en casos graves se presenta como un síndrome de dificultad respiratorio agudo (SDRA) y falla orgánica multisistémica (FOM), que puede ocasionar una la muerte temprana (3). Tal es su grado de virulencia, según las cifras de la “Organización Mundial de la Salud”, en abril del 2020 se registró 1.995,983 casos confirmados de COVID-19, con un porcentaje de mortalidad del

9,8%(5) Es así que Lan L (6) en su artículo “Positive RT-PCR test results in patients recovered from COVID-19”, detalla el estudio que se llevó a cabo en el “Hospital Zhongnan de la Universidad de Wuhan”, en el cual afirma que cuatro pacientes confirmados con COVID-19 que fueron dados de alta hospitalaria, mostraron resultados positivos para el SARS-COV2 después de cinco a trece días. Por su parte, el estudio de cohorte de Huang et al, (7) sobre la “Recurrencia de SARS- COV-2 pruebas positivas en pacientes con Covid-19”, reporta que de los “414” pacientes confirmados con COVID-19, que estuvieron hospitalizados del 11 de enero al 23 de abril de 2020, el 16,7% volvió a dar positivo para ARN del SARS- CoV-2 una o tres veces después del alta, a pesar de haber realizado una cuarentena estricta de 14 días.

Como se puede evidenciar, al momento nada puede garantizar que no exista una reinfección de la persona, inclusive siguiendo los protocolos establecidos, ya que no se logra determinar el factor que causa esta continua infección.

1.3. Formulación del problema

Con lo mencionado, se plantean las siguientes preguntas en base a las cuales se desarrolla esta investigación:

- ¿Puede el SARS-CoV-2 volver a infectar a pacientes que ya se recuperaron de esta enfermedad?
- ¿En cuántos días se podría dar la re-infección por “SARS-CoV-2 “?

1.4. Justificación

Varios estudios demuestran que los resultados en pruebas que dieron positivo para el “SARS-COV-2” por “RT-PCR” en pacientes recuperados son muy comunes (8), por ejemplo el de Zhang et al. (9), quienes indican que de los 414 pacientes dados de alta con pruebas negativas, el 21% obtuvo resultados positivos después de dos semanas; las causas principales podrían relacionarse con factores metodológicos, inmunológicos y de muestreo, por lo que existe un alto riesgo de una posible reinfección.

Ante ello, se considera fundamental analizar y determinar los posibles factores que generan una reinfección, para lo cual se desarrolla esta revisión bibliográfica que busca describir algunas características epidemiológicas o clínicas de estos pacientes re infectados, y realizar así un análisis crítico sobre las recurrencias y nivel de contagio del virus. De esta manera se aspira aportar a la prevención de morbi/mortalidades, así como comprender mejor esta problemática.

CAPÍTULO II

2. MARCO TEÓRICO

2.1. Fundamento teórico

Las características clínicas del virus SARS CoV-2 son similares a los síntomas de una influenza, pero puede desembocar en cuadros agudos de neumonía (10). Es así que entre las complicaciones del COVID 19 encontramos la coagulación intravascular diseminada que se produce cuando las células endoteliales y monocitos se activan debido a que se liberan citoquinas, causando también un daño en el endotelio y se sintetiza factor tisular, por ende también habrá una activación plaquetaria que liberará el factor “Von Willerbrand”; esto se trata de una situación hiperfibrinolítica generalmente en estadios ya tardíos de la infección, y problemas respiratorios y gastrointestinales como son neumonía, “sdra” que es el síndrome dificultad respiratoria aguda, incluso un choque séptico que podrían llevar a una falla de múltiple órganos y por ende terminar en la muerte(11).

Así también, la infección del SARS-Cov2 desencadena un trastorno inflamatorio multisistémica que es caracterizado por un síndrome de dificultad respiratoria aguda, hiperinflamación inducida por citosinas y cambios en el recuento de leucocitos; además, la respuesta inmune innata se ha relacionado con la inmunopatogénesis de COVID-19, cuyos neutrófilos se destacan como células efectoras esenciales (12).

Como se puede ver, combatir la pandemia resulta una tarea bastante compleja ya que el personal de salud se enfrenta a una situación epidemiológica cambiante, por ende las medidas de diagnóstico deben responder a las necesidades de cada paciente. Un ejemplo de ello son los análisis de laboratorio, mismos que permiten diagnosticar, dar seguimiento y pronosticar la enfermedad como lo es el Dímero D, la PDF (producto de degradación de fibrina) y el tiempo de protrombina (11).

Se debe tomar en cuenta que los factores de riesgo que se asocian a un pronóstico más grave en los pacientes que fueron hospitalizados por “COVID-

19” hacen referencia a comorbilidades como: obesidad, diabetes mellitus tipo 2, y la hipertensión arterial; se identificaron pacientes menores de 60 años con $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ y con doble probabilidad de ingresar a las unidades de cuidados intensivos, comparándolo con los pacientes no obesos que tienen el mismo rango (13)(14). Resulta necesario conocer los factores pronósticos referentes a la mortalidad tras la admisión hospitalaria, pues a partir de esto es posible establecer un tratamiento más personalizado de acuerdo a las necesidades individualizadas de los pacientes, teniendo en cuenta sus características socio demográficas así como la presencia de comorbilidades, mediante la aplicación de pruebas tempranas que aporten a un mejor diagnóstico y a reducir el progreso de la enfermedad. Enríquez (15) considera esto un gran avance y señala en su estudio que el LNR de los pacientes reportados como graves fue de 20.7 ± 24.1 y el PLR de 436.5 ± 329.2 .

Dentro de otros factores de riesgos asociados al COVID-19 es la edad, pues este se presenta mayormente en un rango del $55,61 \pm 22,04$ años, en los pacientes femeninos (57,3 %), los pacientes con hipertensión arterial (41,5 %), de los cuales el “18,3 %” es reportado como severo y el 14,6 % fallece; además, las alteraciones más importantes bioquímicas y hematológicas son la elevación del dímero D, creatinina, lactato deshidrogenasa, la eritrosedimentación, la disminución de los linfocitos y la hemoglobina. En este contexto, la relación de los “neutrófilos-linfocitos” y “plaquetas-linfocitos” avisaron la gravedad del paciente y el mayor riesgo que tiene para fallecer, por ende se determina que la edad y comorbilidad inciden en gran medida (17).

También si existe recuento bajo de leucocitos y neutrófilos, se considera marcador de infección por COVID-19, pero aquellos resultados con el recuento de leucocitos o neutrófilos elevados nos indican un aumento progresivo de la enfermedad. Aunque los niveles de dímero D o linfocitos no nos demuestran un valor de diagnóstico, si nos indica gravedad del paciente (18,19).

Por otro lado, como lo indica Wang M-Y (20) en su estudio, describió que la enzima convertidora de angiotensina II, funciona como receptor huésped para el “SARS-COV2” y existe una correlación positiva entre ésta y la infección de SARS-Cov in vitro, creando una afinidad que supera al de la proteína S del SARS- CoV, lo que demuestra que es el responsable para la alta propagación

del virus en los humanos.

Se realizó una investigación durante más o menos tres meses a unos pacientes italianos confirmados con COVID-19, se les hizo un seguimiento por contacto clínico y telefónico. De los 1081 casos que fueron analizados, el 73 % sobrevivió a la enfermedad con dos muestras negativas por “SARS-COV2” consecutivas, mientras que a 24 de ellos se los hospitalizo de nuevo por enfermedades agudas que no tenían relación con el “COVID-19”. Estos resultados nos demuestran la pequeña probabilidad a una reinfección ya que los anticuerpos inmune si los protegieron al menos durante un corto plazo (21).

Sin embargo, en este mismo estudio un adulto mayor luego de 48 días de ser diagnosticado con COVID-19, fue hospitalizado a la unidad de cuidados intensivos, por dar positivo para “SARS-CoV-2” por reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (PCR-RT); por ende, se analiza el resultado positivo como una diseminación viral producto de una infección bacteriana por cultivo respiratorio (21).

Los datos encontrados en otro estudio responden a la hipótesis de que el COVID-19 estaría estrictamente relacionado con la coagulopatía y trombosis. Además, la detección de valores de dímero D mayor a 1 µg / ml se ha asociado con un desenlace fatal de la enfermedad, por lo que el primer tratamiento para prevenir alta tasas de mortalidad es el suministro de anticoagulantes en pacientes en estado grave de COVID-19(22).

Se puede identificar que la reinfección por SARS-CoV-2 parece ser poco documentada y con severidad variable, pero estudios de seroprevalencia y neutralización pueden aportar a la investigación de estos eventos, como por ejemplo el de Díaz-Rodríguez y el de Quin en cuyos trabajos se reveló que los niveles de anticuerpos generados luego de la afección por SARS-CoV-2 disminuyen con el tiempo, pero aún se desconoce si estos niveles inferiores significan una pérdida de inmunidad. Por ello es esencial realizar exámenes de neutralización para determinar qué nivel de anticuerpos ofrece protección (21) (22) (23).

Finalmente, cabe mencionar que está demostrado que las reinfecciones aparecen con un virus genéticamente diferente, por lo que se consideró que una

vacuna sería suficiente para proteger las diversas variables, sin embargo no existe variabilidad en la proteína viral en la cual se enfoca el desarrollo de vacunas (24).

2.2. Características clínicas SARS-CoV-2

El periodo de incubación de esta enfermedad ocurre en los primeros 14 días luego de la exposición, aunque existen algunos casos que aparecen entre los cuatro o cinco días después., esto fue demostrado en el estudio realizado en la ciudad de China desde el 29 de Enero del 2020, con una muestra de 1099 pacientes con pruebas positivas para COVID-19, se encontró una mediana en el periodo de incubación de unos cuatro días, mientras que en un estudio de aproximadamente 181 casos confirmados, el 2.5% desarrolló síntomas en 2,2 días, y el 97,5% en 11,5 días(25). Como se puede apreciar, el período de incubación puede variar o diferir de acuerdo al método de evaluación de la exposición (4).

En este aspecto, Harrison (26) afirma que el virus puede desencadenar las siguientes reacciones:

- Infección de las células a través de la unión de esta proteína con los receptores de la (ACE2), lo que requiere la entrada de la serina proteasa transmembrana tipo 2 para separar al receptor ACE2 y poder activar esta proteína de pico viral.
- Infección de células epiteliales nasales, bronquiales y neumocitos al principio de la infección.
- Desregulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, que puede contribuir al daño tisular relacionado con la infección.

2.3. Sintomatología

Los síntomas más comunes al contraer el virus son: tos, mialgias y cefalea; sin embargo puede incluirse diarrea, odinofagia, anosmia o disgeusia. Siendo la neumonía es la manifestación más grave y frecuente tras la infección, la misma se combina con fiebre, tos, disnea e infiltrados bilaterales en las imágenes de tórax. Así también puede darse el desarrollo de disnea una semana después de haber presentado los síntomas (39).

2.4. Diagnóstico

Los pacientes hospitalizados con COVID-19 presentan entre otras respuestas: disminución de los linfocitos, elevación de las aminotransaminasas y los marcadores inflamatorios en general. La linfopenia es muy común, aunque en algunas ocasiones puede variar, como en el estudio realizado en NYC, 2020, en el que se analizó 393 pacientes adultos hospitalizados con COVID-19 en Nueva York, los resultados nos indicaron que el 90 por ciento contaba con un recuento de linfocitos menor a 1500 / microL; y en el 15 por ciento de la población se identificó una leucocitosis (mayor a 10.000 / microL) (27).

Por su parte, ciertos hallazgos de la tomografía computarizada de tórax (TC) pueden ser característicos de COVID-19, pero no es posible descartar o confirmar por completo el contagio a través de estos. Por eso en los Estados Unidos de América, en el Colegio de Radiología Americano (ACR) recomendó que no se debe utilizar la tomografía computarizada de tórax para diagnosticar COVID-19; a su vez lo recomienda que se reserve únicamente para los pacientes que estén hospitalizados y cuando sea útil, en los resultados de una tomografía de tórax en los pacientes con COVID-19 se encontró que la mayoría tenía tendencia hacia la opacificación en vidrio esmerilado, que es compatible con una neumonía viral(30).

En un estudio llevado a cabo en Wuhan, 2020 a un grupo de 1014 pacientes, se les aplicó pruebas de PCR-RT y tomografía computarizada de tórax para la evaluación de COVID-19 ésta última presentó sensibilidad de 97% mientras que la especificidad fue del 25%, lo que puede relacionarse con otras causas que ocasionan hallazgos de TC semejantes(30) .

En un estudio llevado a cabo en la población estadounidense, en el año 2020 se encontró síntomas comunes como:

- Sensación de tos 50%;
- Alza térmica, Fiebre (Igual o > a 38°C) 43%;
- Dolor muscular 36%;
- Cefalea 34%;
- Dificultad para respirar 29%;
- Odinofagia 20%;
- Diarrea 19%;
- Vómitos y náuseas 12%;
- Anosmia, disgeusia y secreción nasal 10%(38).

Por otro lado, Italia estudió a una muestra de 202 pacientes diagnosticados con COVID-19 leve, de ellos el 64% manifestó alteraciones en el olfato o el gusto, y el 24% presentó alteraciones graves como síndrome de distress respiratorio agudo. En otro estudio realizado en este mismo país, el 38% de 86 pacientes estudiados, manifestaron haber experimentado anosmia, puesto que en la etapa de evaluación mostraron una función olfativa normal. Los pacientes con trastornos subjetivos del gusto y del olfato asociado con COVID-19 resultaron no ser permanentes, ya que se evaluó a los mencionados 202 pacientes italianos con COVID-19, y el 89% de ellos señaló que esto se resolvió o mejoró después de cuatro semanas (40).

2.5. Recurrencia

Actualmente no se cuenta con un biomarcador que sea suficientemente específico o sensible para poder diagnosticar de COVID-19, por lo tanto, es importante incrementar los estudios para mejorar los parámetros de laboratorios que permitan clasificar entre casos graves y no graves, destacando a los pacientes con mayor riesgo de complicaciones o incluso la muerte. Las pruebas de laboratorio representan un apoyo primordial para el área de la Medicina, los exámenes rutinarios permiten identificar anomalías en los pacientes logrando así evitar la gravedad, e inclusive el riesgo de fallecer (44).

Por el momento, la reinfección por SARS-CoV-2 parece ser poco documentada

y con severidad variable. Estudios de seroprevalencia y neutralización pueden aportar a la investigación de estos eventos. Por ejemplo, se encontró que los niveles de anticuerpos generados luego de la afectación por el SARS-COV-2 disminuyen a través del tiempo; pero aún se desconoce si estos niveles inferiores significan una pérdida de inmunidad. Por ello es esencial realizar exámenes de neutralización para determinar qué nivel de anticuerpos ofrece protección (45).

Además, se ha demostrado que las reinfecciones aparecen con un virus genéticamente diferente, se ha pensado que una vacuna sería suficiente para proteger las diversas variables, sin embargo no existe variabilidad en la proteína viral, en la cual se enfoca el desarrollo de vacunas (46).

Es importante diferenciar entre la recurrencia del COVID-19 y cuales son posibles complicaciones secundarias procedentes de esta enfermedad, como lo es una posible embolia pulmonar o incluso la persistencia de “restos” de ARN viral que aún podrían estar presentes en las muestras respiratorias, incluso hasta 6 semanas posteriores al inicio de los síntomas (48).

Otros estudios describen que existieron pruebas oscilantes positivas/negativas de RT-PCR de los pacientes con COVID-19 supuestamente ya recuperados sintomatológicamente, y con pruebas radiográficas negativas; dando como explicación una posible diseminación viral que se prolonga más de lo conocido y la ineficacia de las pruebas (49).

Deeks, en su estudio realizado en Washington, 2020, sobre qué tan eficaces son las pruebas PCR frente al COVID-19, realizaron una revisión de 38 casos donde se demostró que la sensibilidad de las pruebas PCR anticuerpos (“IgM, IgG, IgA”) estaba disminuida durante los 7 primeros días de síntomas, alcanzando un porcentaje del 30,1%, pero en la segunda semana se observó un aumento significativo, es decir alcanzo el 72,2% durante el octavo y catorceavo día. Concluyendo que no existen los suficientes estudios para lograr determinar la sensibilidad en las pruebas PCR después de los 35 días de iniciado el cuadro clínico por COVID-19 (50).

CAPÍTULO III

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo general

Describir las diferentes bases bibliográficas el tema de la recurrencia de SARS-COV-2 en pacientes recuperados.

3.2. Objetivos específicos

Se busca de manera específica:

- ❖ Investigar en las distintas bases bibliográficas la recurrencia del Sars-Cov-2 ARN viral en pacientes ya recuperados.
- ❖ Sintetizar los principales indicadores epidemiológicos que predisponen a la recurrencia del Sars-Cov-2 arn viral en pacientes recuperados.

CAPÍTULO IV

4. DISEÑO METODOLÓGICO

4.1. Diseño general del estudio

Se realizará una revisión bibliográfica, donde se pretende determinar la recurrencia del “Sars-Covid-19” en pacientes recuperados.

4.2. Criterios de elegibilidad y exclusión

4.2.1. Criterios de elegibilidad

- Revisión bibliográfica sobre la recurrencia del “Sars-Cov-19 en pacientes recuperados de COVID- 19.
- Se incluirá estudios observacionales, descriptivos.
- Así también se recurrirá a ensayos clínicos aleatorizados, y metaanálisis.
- Cualquier artículo o revista científica de las bases de datos: Elsevier, Scopus, PubMed, Scielo y Medscape serán incluidos.

4.2.2. Criterios de exclusión

- Se excluyen artículos que no tengan una base científica actualizada o fundamentada, basándonos en sus respectivos cuartiles.
- No se consideran artículos con más de 2 años desde que se realizó su investigación.
- Se excluye cualquier artículo publicado en revistas que no se especialicen en el ámbito médico.

4.3. Métodos e instrumento para obtener la información

4.3.1. Métodos

El estudio se basa en una indagación de: Elsevier, Scopus, PubMed, Scielo, Medscape y Scholar Google.

4.3.2. Procedimiento para la recolección de información y descripción de instrumentos a utilizar

El tipo de búsqueda a realizarse será de tipo documental, donde se recopilará información científica que sea de característica relevante, y actual. Además, se cumplirá con los criterios de inclusión. El método PRISMA será utilizado para el proceso de selección.

La estrategia de búsqueda se fundamenta en colocar palabras clave relacionadas sin importar el idioma, para posteriormente formar una relación entre las fuentes encontradas, logrando realizar un análisis crítico y determinar si existe o no recurrencia en este importante tema de salud; se aplicó a través del buscador de Google en las distintas bases de datos como son: "Pubmed, Medline, Scopus, Scielo, Science direct y Scholar Google; se usaron como criterios de inclusión los descriptores: "19-Covid", "inmunidad", "prevalencia", "reincidencia", "reinfección", "sars-cov-2", "recuperados".

CAPÍTULO V

5. RESULTADOS, DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

5.1. Resultados

En el estudio de Maldonado; Montero; Salao realizado en 2021 se valoró a 285 pacientes adultos con COVID-19, de los cuales el 9,5% dio positivo en la prueba PCR-RT para Covid-19 luego de 7-15 días; sin embargo no se observaron factores significativos en cuanto a características sociodemográficas, comorbilidades, presentación clínica en la hospitalización inicial o tomografía computarizada de tórax entre estos pacientes y el grupo control (que aún fue negativo durante el período de recuperación) (51).

Por su parte, Thi; Van; Philips, et al. En su estudio realizado en 2020 aplicaron una encuesta a 561 personas con COVID-19 que fueron dados de alta médica en Chongqing - China, entre enero y marzo de 2020. Estos pacientes debían continuar en cuarentena en casa durante al menos catorce días después de ser dados de alta médica; tampoco tuvieron contacto con ningún otro paciente infectado con el virus o personas con síntomas respiratorios. De ellos, un total de 61 pacientes (10,6%) volvieron a dar positivo para SARS-CoV-2, detectado mediante pruebas PCR-RT; la duración del estado de re-positivo osciló entre 3 y 35 días, con 47/61 (77,0%) dando positivo en menos de 14 días. Cabe indicar que no se notificaron casos positivos entre sus familiares (52).

Del mismo estudio se identifica que los pacientes chinos con COVID-19 recuperados fueron posteriormente reconocidos como re-positivos para el SARS-CoV-2 durante su período de recuperación, aunque todos se mostraban asintomáticos en el momento de volver a realizar la prueba. Los pacientes menores de 18 años tuvieron una mayor proporción de pruebas positivas que el promedio. Además, ninguno de los pacientes gravemente enfermos en el momento de su hospitalización inicial mostró resultados positivos (52).

Como parte de otra investigación, se evaluó a 36 pacientes en el Journal of Medical Virology, una liberación prolongada de ARN del SARS-CoV-2 con una duración de más o menos unos 53 y un máximo de 83 días (53)

También existe un estudio realizado por Yuan, 2020, donde demostraron que el

14,5% (25/172) de las personas chinas con COVID-19, que fueron dados de alta médica con PCR negativa, tuvieron una prueba de RT-PCR positiva posterior para el SARS-CoV-2. Esta proporción fue del 21,4% (15/70) y del 9,1% (5/55) en otros estudios. Los pacientes habían experimentado una media de $15,36 \pm 3,81$ días en el hospital y el período medio entre el alta anterior y la prueba positiva varió de 4 a 17 días (53).

Al sacar la media de estos datos podemos describir que la duración promedio para que un paciente ya recuperado de COVID-19 puede ir entre un mínimo de 28 días y un máximo de 50 días.

El estudio de Velázquez (55) realizado en 2021 concluyó que los pacientes hospitalizados por COVID 19 cuyas edades estuvieron comprendidas entre 20 y 30 años no presentaron riesgo de mortalidad, sin embargo, no se halló resultados de gravedad asociados a sexo, condición socioeconómica, hábitat del virus, estilo de vida, se encontró que la respuesta inmune si difiere según la edad, por ello se concluyó que el ataque del Sars-Cov-19 es mejor tolerado en jóvenes (55).

5.2. Discusión

Posterior a la revisión de la base de datos, con el fin de analizar la prevalencia de la recurrencia de COVID-19 en pacientes recuperados, se determinó que los más afectados son los del sexo masculino, ya que un estudio realizado en China en el 2020, describieron que las mujeres son menos susceptibles por la inmunidad innata y adaptativa diferente, hormonas esteroides y factores relacionados con los cromosoma sexual X, de la misma forma, los hombres están asociados con malos hábitos, estilos de vida, hábito tabáquico y comorbilidades (56).

Actualmente, existe cierta posibilidad de que la PCR con transcripción inversa produzca resultados falsos negativos, incluso debido al procedimiento de muestreo, así como a las fuentes de las muestras y la sensibilidad / especificidad del kit de prueba de ácido nucleico. Es posible que las recurrencias sean en realidad infecciones persistentes en las que la PCR resultó falsamente negativa al alta (53).

Con respecto a la recurrencia del SARS-CoV-2 se ha evidenciado un 9% en casos recuperados de una muestra de 55 pacientes, los cuales presentaron la enfermedad de tipo leve o asintomática, así también en pacientes con alguna comorbilidad. Al momento son inciertas las cifras sobre reinfección y reactivación del virus (53).

Actualmente se han hallado aproximadamente 32 mil genomas que han traído consigo alrededor de 200 mutaciones de SARS- CoV-2, esto da a conocer su conversión, indicando también sus modificaciones genéticas de código viral, el cual incide en su patogenicidad y con ello en su agresividad, influyendo en las probabilidades del apareamiento de una reinfección (54).

Como se mencionó, los datos de reactivación y reinfección al momento son inciertos, puesto que los análisis se centran en verificar las secuencias genómica virales diferentes en PCR ulterior, y esto en países subdesarrollados no es posible debido a la secuenciación genómica (55).

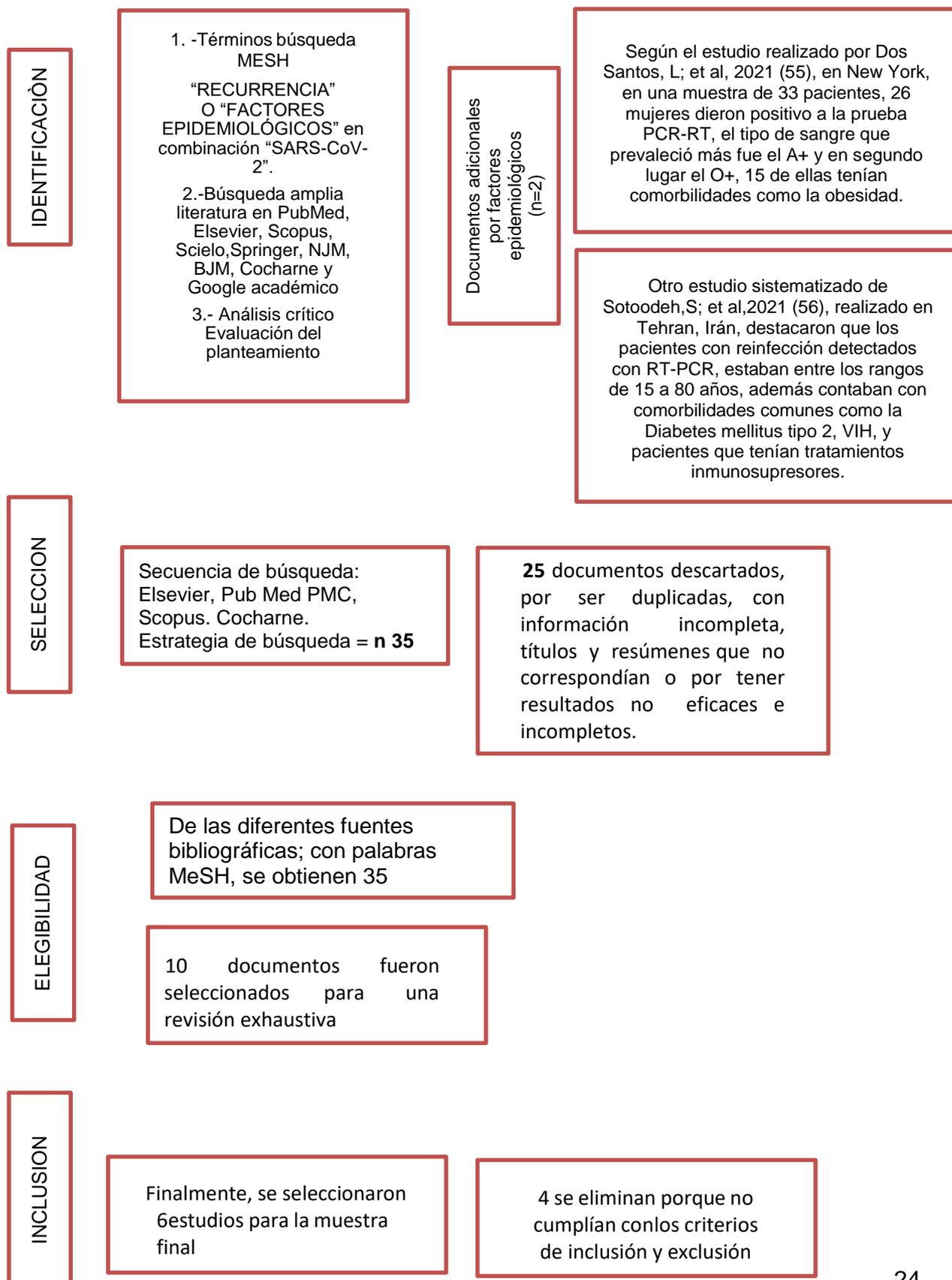
Por su parte Salao, en su estudio realizado en 2020, acota que el virus (SARS-

CoV-2) es de rápida propagación y afectación, tanto a nivel sanitario como económico. Se descubrieron un total de 103 genomas en diferentes cepas que además pueden evolucionar, en casi todos los casos, esta afectación puede ser leve pero esto dependerá de la respuesta inmunológica que esta mediada por los linfocitos T (CD4+) y (CD8+), posterior a ello suele darse la formación memoria inmunológica de protección con anticuerpos. Aunque existen casos aislados con una reinfección debido a factores tales como: el estado inmunitario del huésped, la variedad genómica, o por una infección debido a una nueva cepa viral o los falsos positivos que se pueden dar por muestras mal procesadas (55) Actualmente hay una preocupación constante entre la comunidad médica por el curso del SARS, la inmunidad y las posibles recaídas; puesto que se ha observado que la sintomatología puede persistir en pacientes recuperados que fueron dados de alta. Por ello es importante indagar sobre las posibilidades de una recaída o volver a infectarse, pues esto complicaría las perspectivas altas en la propagación de la enfermedad e inclusive la eficacia de la inmunización tras la administración de vacunas (56).

Ante la probabilidad de una reinfección se ha evidenciado la pérdida progresiva de anticuerpos en un lapso de varias semanas, principalmente en pacientes asintomáticos, lo que supone un incremento en los índices de nuevas recaídas o reinfecciones, sin embargo se ha incrementado la posibilidad de una reinfección en cepas de coronavirus estacional, por ello para SARS- CoV-2 esto no sería diferente (56).

Flujograma de selección de documentos Figura 1.

Flujograma de selección de documentos



5.3. Conclusiones

- Actualmente no se cuenta con algún biomarcador que sea muy sensible o específico para lograr dar un diagnóstico de COVID-19.
- Existen dos factores clave para desarrollar una reinfección por COVID-19, debido a las distintas cepas y la capacidad de este virus de mutar, pero debido a la ausencia de secuenciación genómica en los casos de reinfección positivos limita a establecer datos estadísticos específicos.
- Los factores epidemiológicos que predisponen a una mayor recurrencia, se pudo encontrar principalmente son el sexo masculino, personas con comorbilidades especialmente como la diabetes mellitus tipo 2, la edad entre un rango de 40 s 80 años de edad, y el tipo de sangre A+.
- Con las pruebas médico científicas actuales es insuficiente afirmar si un paciente ya recuperado sería capaz de reinfectarse de COVID-19. Esta enfermedad sí otorga un grado de inmunidad para evitar una reinfección, pero es temporal, según lo investigado esta varía de los 28 a 50 días.

5.4 Recomendaciones:

Por lo pronto, es evidente que para combatir la pandemia el personal de salud se enfrenta a enormes desafíos puesto que el contexto epidemiológico es cambiante, y por ende las medidas para el diagnóstico deben responder a las necesidades de cada paciente; un apoyo son los análisis de laboratorio pues son un recurso que permite mejorar la capacidad diagnóstica y una rápida actuación frente a situaciones emergentes que surgen en este contexto. En esto radica lo importante de estar al tanto sobre la fisiopatología de reinfección para el correcto desarrollo y aplicación de vacunas, para considerar distintos epítomos y optimizar la función de los anticuerpos de esta enfermedad o mejorar las respuestas celulares del sistema inmunológico, e incluso considerar la necesidad de multidosis.

REFERENCIAS

1. Dao TL, Hoang VT, Gautret P. Recurrence of SARS-CoV-2 viral RNA in recovered COVID-19 patients: a narrative review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 2021; 40(1):13-25.
 2. Zayet S, Royer P-Y, Toko L, Pierron A, Gendrin V, Klopfenstein T. Recurrence of COVID-19 after recovery? A case series in health care workers, France. *Microbes Infect*. 2021; 12(2) 1048-22.
 3. Harvey RA, Rassen JA, Kabelac CA, Turenne W, Leonard S, Klesh R, et al. Association of SARS-CoV-2 Seropositive Antibody Test With Risk of Future Infection. *JAMA Intern Med*. 2021; 181(5):672-9.
 4. Khan M, Adil SF, Alkhathlan HZ, Tahir MN, Saif S, Khan M, et al. COVID-19: A Global Challenge with Old History, *Epidemiology and Progress So Far*. *Molecules*. 2020; 26(1):39-11
 5. Gousseff M, Penot P, Gallay L, Batisse D, Benech N, Bouillier K, et al. Clinical recurrences of COVID-19 symptoms after recovery: Viral relapse, reinfection or inflammatory rebound? *J Infect*. 2020; 81(5):816-46.
 6. 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; 323(15):1502-03
 7. Huang J, Zheng L, Li Z, Hao S, Ye F, Chen J, et al. Recurrence of SARS-CoV-2 PCR positivity in COVID-19 patients: a single center experience and potential implications [Internet]. 2020 [citado 1 de Julio de 2021]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.06.20089573v1>
 8. Li N, Wang X, Lv T. Prolonged SARS-CoV-2 RNA shedding: Not a rare phenomenon. *J Med Virol*. 2020; 92(11):2286-7.
 9. Zhang R, Deng W, He J, Song Y, Qian C, Yu Q, et al. Case Report: Recurrence of Positive SARS-CoV-2 Results in Patients Recovered From COVID-19. *Front Med*. 2020; 7:882.
- Torres-Criollo L, Martínez P, Ramírez Coronel A, Romero-Sacoto L, Mesa- Cano I, Gonzalez-Pando D. Clinical and para clinical variables predicting prognosis

in patients with COVID-19: Systematic Review. Arch Venez Farmacol Ter. 2020; 1(10):146-8.

10. Fan BE, Chong VCL, Chan SSW, Lim GH, Lim KGE, Tan GB, et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. Am J Hematol. 2020; 95(6): E131-4.

11. Immovilli P, Morelli N, Antonucci E, Radaelli G, Barbera M, Guidetti D. COVID-19 mortality and ICU admission: the Italian experience. Crit Care. 2020; 24:228.

12. Heo J, Han D, Kim H-J, Kim D, Lee Y-K, Lim D, et al. Prediction of patients requiring intensive care for COVID-19: development and validation of an integer-based score using data from Centers for Disease Control and Prevention of South Korea. J Intensive Care. 2021; 9:16.

13. Hu X, Hu C, Yang Y, Chen J, Zhong P, Wen Y, et al. Clinical characteristics and risk factors for severity of COVID-19 outside Wuhan: a double-center retrospective cohort study of 213 cases in Hunan, China. Ther Adv Respir Dis. 2020; 14.

14. Enríquez A, Sanafria P, Charro J, Salazar M. Hallazgos de laboratorio en pacientes con COVID-19 atendidos en el área de emergencia pediátrica del Hospital General IESS del Sur de abril a junio del 2020. Ecuadorian J Pediatr [Internet]. 2020 [citado 5 de septiembre de 2021]; 21(2). Disponible en: <http://rev-sep.ec/index.php/johs/article/view/24>

15. Wang D, Yin Y, Hu C, Liu X, Zhang X, Zhou S, et al. Clinical course and outcome of 107 patients infected with the novel coronavirus, SARS-CoV-2, discharged from two hospitals in Wuhan, China. Crit Care. 2020; 24:188.

16. Choi M, Aiello EA, Ennis IL, Villa-Abrille MC. El SRAA y el SARS-CoV-2: el acertijo a resolver. Hipertens Riesgo Vasc. 2020; 37(4):75-169.

17. Soraya GV, Ulhaq ZS. Crucial laboratory parameters in COVID-19 diagnosis and prognosis: An updated meta-analysis. Med Clin (Barc). 2020; 155(4):51-143.

18. Cavalcante-Silva LHA, Carvalho DCM, Lima É de A, Galvão JGFM, da

Silva JS de F, Sales-Neto JM de, et al. Neutrophils and COVID-19: The road so far. *Int Immunopharmacol.* 2021; 90:107233.

19. Wang M-Y, Zhao R, Gao L-J, Gao X-F, Wang D-P, Cao J-M. SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020; 10:587269.

20. Díaz-Rodríguez YL, Quintana-López LA, Díaz-Rodríguez YL, Quintana-López LA. SARS-CoV-2, ¿reinfección o diseminación viral persistente? *Rev Cuba Investig Bioméd [Internet].* 2021 [citado 29 de septiembre de 2021]; 40(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0864-03002021000100025&lng=es&nrm=iso&tlng=es

21. Qin W, Bai W, Liu K, Liu Y, Meng X, Zhang K, et al. Clinical Course and Risk Factors of Disease Deterioration in Critically Ill Patients with COVID-19. *Hum Gene Ther.* 2021; 32(5-6):310-5.

22. Díaz-Rodríguez YL, Quintana-López LA, Díaz-Rodríguez YL, Quintana-López LA. SARS-CoV-2, ¿reinfección o diseminación viral persistente? *Rev Cuba Investig Bioméd [Internet].* 2021 [citado 10 de septiembre de 2021]; 40(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0864-03002021000100025&lng=es&nrm=iso&tlng=es

23. Zhang T, Huang W-S, Guan W, Hong Z, Gao J, Gao G, et al. Risk factors and predictors associated with the severity of COVID-19 in China: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *J Thorac Dis.* 2020; 12(12):7429-41.

24. Organización Mundial de la Salud [OMS]. Estudio de cohortes para determinar la efectividad de la vacuna contra la COVID-19 en profesionales sanitarios en la Región de Europa de la OMS [Internet]. [Citado 29 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/340837/WHO-EURO-2021-2141-41896-57484-spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.

25. Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends Immunol.* 2020; 41(12):1100-15.

26. Torres-Criollo LM, Ramírez-Coronel AA, Martínez-Suárez PC, Romero-Sacoto LA, Mesa-Cano IC, González-León FM, et al. Variables clínicas y paraclínicas predictoras de pronóstico en pacientes con COVID- 19: Revisión Sistemática. 2020 [citado 29 de septiembre de 2021]; Disponible en: <https://zenodo.org/record/4256990>
27. Ipanaqué C, Hilario K, Huamán L, Jiménez Y, Julián-Guevara K, Isla F, et al. Biomarcadores asociados al pronóstico de formas severas y críticas de COVID-19. Rev Médica Trujillo [Internet]. 2021 [citado 29 de septiembre de 2021]; 16(1). Disponible en: <https://revistas.unitru.edu.pe/index.php/RMT/article/view/3333>
28. Soraya GV, Ulhaq ZS. Crucial laboratory parameters in COVID-19 diagnosis and prognosis: An updated meta-analysis. Med Clin (Barc). 2020; 155(4):143-51.
29. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH-T, Leung ST, Chin TW-Y, Lo CSY, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. Radiology. 2020; 296(2): E72-8.
30. Buonsenso D, Sali M, Pata D, De Rose C, Sanguinetti M, Valentini P, et al. Children and COVID-19: Microbiological and immunological insights. Pediatr Pulmonol. 2020; 55(10):2547-55.
31. Pan F, Yang L, Li Y, Liang B, Li L, Ye T, et al. Factors associated with death outcome in patients with severe coronavirus disease-19 (COVID-19): a case-control study. Int J Med Sci. 2020; 17(9):1281-10.
32. Hu X, Hu C, Yang Y, Chen J, Zhong P, Wen Y, et al. Clinical characteristics and risk factors for severity of COVID-19 outside Wuhan: a double-center retrospective cohort study of 213 cases in Hunan, China. Ther Adv Respir Dis. 2020; 14(0): 20-11.
33. Palacio MIV, Henao EL. Alteraciones hematológicas en COVID-19. Nova. 2020; 18(35):9-75. Cavalcante-Silva LHA, Carvalho DCM, Lima É de A, Galvão JGFM, da Silva JS de F, Sales-Neto JM de, et al. Neutrophils and COVID-19: The road so far. Int Immunopharmacol. 2021; 90:10.

34. Cromer D, Juno JA, Khoury D, Reynaldi A, Wheatley AK, Kent SJ, et al. Prospects for durable immune control of SARS-CoV-2 and prevention of reinfection. *Nat Rev Immunol*. 2021; 21(6):395-404.
35. Torres Criollo LM, Ramírez Coronel AA, Martínez Suárez PC, Romero Sacoto LA, Mesa Cano IC, González León FM, et al. Variables clínicas y paraclínicas predictoras de pronóstico en pacientes con COVID-19: revisión sistemática. *Arch Venez Farmacol Ter [Internet]*. 2020 [citado 29 de septiembre de 2021]; Disponible en: <https://digibuo.uniovi.es/dspace/handle/10651/58856>
36. Plasencia-Urizarri TM, Aguilera-Rodríguez R, Mederos LEA. Comorbilidades y gravedad clínica de la COVID-19: revisión sistemática y meta-análisis. *Rev Habanera Cienc Médicas*. 2020; 19(0):33.
37. Mejía F, Medina C, Cornejo E, Morello E, Vásquez S, Alave J, et al. Características clínicas y factores asociados a mortalidad en pacientes adultos hospitalizados por COVID-19 en un hospital público de Lima, Perú. [Internet].; 2020; 11(2): 31-11 [citado 29 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://preprints.scielo.org/index.php/scielo/preprint/view/858>
38. Sepúlveda C V, Waissbluth A S, González G C, Sepúlveda C V, Waissbluth A S, González G C. Anosmia and coronavirus disease 2019 (COVID-19): ¿What should we know? *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello*. 2020; 80(2): 58-247.
39. Pascarella G, Strumia A, Piliago C, Bruno F, Del Buono R, Costa F, et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med*. 2020; 288(2):192-206.
40. Wan S, Xiang Y, Fang W, Zheng Y, Li B, Hu Y, et al. Clinical features and treatment of COVID-19 patients in northeast Chongqing. *J Med Virol*. 2020; 10(1)128-8.
41. Vasquez-Bonilla WO, Orozco R, Argueta V, Sierra M, Zambrano LI, Muñoz-Lara F, et al. A review of the main histopathological findings in coronavirus disease 2019. *Hum Pathol*. 2020; 105:74-83.

42. Correia AM, Borges V, Isidro J, Lima AR, Fernandes A, Godinho ML, et al. Potential recurrence of COVID-19 in a healthcare professional: SARS-CoV-2 genome sequencing confirms contagiousness after re-positivity. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2021 [citado 29 de septiembre de 2021]; 112. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1201971221007396>
43. Choi M, Aiello EA, Ennis IL, Villa-Abrille MC. El SRAA y el SARS-CoV-2: el acertijo a resolver. *Hipertens Riesgo Vasc*. 2020; 37(4):169-75.
44. Gousseff M, Penot P, Gallay L, Batisse D, Benech N, Bouiller K, et al. Clinical recurrences of COVID-19 symptoms after recovery: Viral relapse, reinfection or inflammatory rebound? *J Infect*. 2020; 81(5):816-46.
45. Dinnes J, Deeks JJ, Berhane S, Taylor M, Adriano A, Davenport C, et al. Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2021 [citado 12 de octubre de 2021]; (3). Disponible en: <https://www.readcube.com/articles/10.1002%2F14651858.CD013705.pub2>
46. Coronel FVM, Farías DAM, Pérez EDS, Chávez M del PH. Aspectos inmunológicos relacionados con la reinfección por SARS COV 2. *Rev Eugenio Espejo*. 2021; 15(1):89-105.
47. Dao TL, Hoang VT, Gautret P. Recurrence of SARS-CoV-2 viral RNA in recovered COVID-19 patients: a narrative review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 2021; 40(1):13-25.
48. Maldonado Coronel FV, Montero Farías DA, Salao Pérez ED, Haro Chávez M del P, Maldonado Coronel FV, Montero Farías DA, et al. Aspectos inmunológicos relacionados con la reinfección por SARS COV 2. *Rev Eugenio Espejo*. 2021; 15(1):89-105.
49. Han H, Ma Q, Li C, Liu R, Zhao L, Wang W, et al. Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals IL-6 and IL-10 are disease severity predictors. *Emerg Microbes Infect*. 2020; 9(1):1123-30.
50. Martín Enguix D, Aguirre Rodríguez JC, Sánchez Cambronero M, Hidalgo Rodríguez A. PCR para COVID-19 positiva, luego negativa y otra vez positiva

- ¿Reinfección a los 55 días? *Med Fam Semergen*. 2021; 47(3):207-8
51. Zayet S, Royer P-Y, Toko L, Pierron A, Gendrin V, Klopfenstein T. Recurrence of COVID-19 after recovery? A case series in health care workers, France. *Microbes Infect*. 2021; 23(4):104803.
52. González-Iglesias I, Fernández-Prada M, Riestra-Suárez RM. Reinfección, reactivación o complicación tardía de la infección inicial por SARS- CoV-2. *Med Clínica [Internet]*. 2021 [citado 29 de septiembre de 2021]; 157(8). Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025775321001937>
53. Elzein F, Ibrahim A, Alshahrani F, Mahrous M, Murshid E, Aldhehyan T, et al. Reinfection, recurrence, or delayed presentation of COVID-19? Case series and review of the literature. *J Infect Public Health*. 2021; 14(4):474-7
54. Coronel FVM, Vaca LRM, Zapata KRC, Tingo GPA, Valverde DAE, Chávez M del PH. Reinfección fatal por virus SARS-CoV-2. Reporte de un caso. *Cienc Al Serv Salud*. 2021; 12(1):56-63.
55. Dos Santos L, Filho PGG, Silva AMF, Santos JVG, Santos DS, Aquino MM, de Jesus RM, Almeida MLD, da Silva JS, Altmann DM, Boyton RJ, Alves Dos Santos C, Santos CNO, Alves JC, Santos IL, Magalhães LS, Belitardo EMMA, Rocha DJPG, Almeida JPP, Pacheco LGC, Aguiar ERGR, Campos GS, Sardi SI, Carvalho RH, de Jesus AR, Rezende KF, de Almeida RP. Recurrent COVID-19 including evidence of reinfection and enhanced severity in thirty Brazilian healthcare workers. *J Infect*. 2021; 82(3):399-406. doi: 10.1016/j.jinf.2021.01.020.
56. Sotoodeh Ghorbani S, Taherpour N, Bayat S, Ghajari H, Mohseni P, Hashemi Nazari SH. Epidemiologic characteristics of cases with reinfection, recurrence, and hospital readmission due to COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2022; 94:44-53. <https://doi.org/10.1002/jmv>

ANEXOS

Anexo 1.

Características de los estudios (n = 8)

Título, autor/es y año	Cuartil	Diseño	Idioma	Población	Sexo	País	Prueba diagnóstica	Tiempo de recurrencia
Aspectos inmunológicos relacionados con la reinfección por SARS COV 2. Maldonado et al. 2021 (50)	Q4 Seg ún shi mag o	Revisión de literatura	Español	258 casos	Masculino	Zhejiang, China	PCR-RT	21 días
Recurrence of SARS-CoV-2 viral RNA in recovered COVID-19 patients: a narrative review. Thi et al. 2020 (51)	Q2 Seg ún shi mag o	Revisión de literatura	Inglés	61 casos	Masculino	Chongqing, China	PCR-RT	38 días
Recurrence of positive SARS-CoV-2 viral RNA in recovered COVID-19 patients during medical isolation observation. Yuan et al. 2020 (52)	Q1 Seg ún shi mag o	Estudio observacional	Inglés	182 casos	Femenino	Shenzhen, China	Frotis nasofaríngeos	35 días
Evidence of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Reinfection After Recovery from Mild Coronavirus Disease 2019. Jee et al. 2020 (53)	Q1 Seg ún shi mag o	Estudio prospectivo	Español	6 casos	Masculino	Seúl, Corea del Sur	PCR-RT	26 días
Reinfección, reactivación o complicación tardía de la infección inicial por SARS-CoV-2. González, Iglesias; MaríaFernández, Prada; Rosario, María. 2020 (54)	Q1 Seg ún shi mag o	estudio descriptivo	Español	6 casos	cuatro mujeres y dos hombres	Madrid, España	PCR nasofaríngea	22 días
Reinfection, recurrence, or delayed presentation of COVID-19? Case series and review of the literature. Elzein Fatehi, et al. 2021 (55)	Q2 Seg ún shi mag o	Estudio de control y casos	Inglés	4 casos	hombres	Riyadh, Saudi Arabia	PCR-RT	27-85 días.
Recurrent COVID-19 including evidence of reinfection and enhanced severity in thirty Brazilian healthcare workers. Dos Santos, L, et al. 2021 (56)	Q1 Seg ún shi mag o	Estudio de control y casos	Inglés	33 casos	26 mujeres y siete hombres	New York City, USA	Frotis nasofaríngeos	Entre 15 y 37 días.

Epidemiologic characteristics of cases with reinfection, recurrence, and hospital readmission due to COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Sotoodeh, S, et al. 2021 (57)	Q1 Según Schimago	Revisión sistemática y metanálisis	Ingles	25 estudios observacionales	Hombres y mujeres	Tehran, Irán	PCR-RT con muestras de hisopos nasofaríngeos	Entre 45 y 172 días.
---	-------------------	------------------------------------	--------	-----------------------------	-------------------	--------------	--	----------------------

AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Evelyn Dayana Salazar Aguilar portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 0704800309. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **“RECURRENCIA DEL SARS-COV-2 ARN VIRAL EN PACIENTES RECUPERADOS DE COVID-19”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 19 de noviembre de 2021



F:

Evelyn Dayana Salazar Aguilar
C.I. 0704800309

www.ucacue.edu.ec