

INFORME DE REINFECCIONES DE COVID-19 ARAGÓN. MARZO - DICIEMBRE DE 2020

Sección de Vigilancia Epidemiológica
Servicio de Vigilancia en Salud Pública
Dirección General de Salud Pública

INFORMACIÓN PARA LECTORES

Tipo de documento: Informe técnico.

Título: Informe de reinfecciones de COVID-19. Aragón. Marzo - diciembre de 2020.

Fecha de publicación: 18 de marzo de 2021.

Formato: .pdf

Destinado a: personas y organismos relacionados con la salud pública y la vigilancia epidemiológica.

Distribuido: profesionales a través de la Web de Salud Pública del Gobierno de Aragón.

Contacto: epiara@aragon.es

Cita sugerida: Dirección General de Salud Pública. Gobierno de Aragón. Informe de reinfecciones de COVID-19. Aragón. Marzo - diciembre de 2020.

INDICE

1. Objetivos	4
2. Material y métodos	4
2.1 Diseño, marco y variables de interés.....	4
2.2 Análisis.	4
3. Resultados.....	4
3.1 Descriptivo.....	4
3.2 Efecto protector de la primoinfección.	5
3.3 Factores relacionados con el riesgo de reinfección.	5
4. Valoración epidemiológica	8
5. Referencias bibliográficas.....	9

1. Objetivos

Describir las características epidemiológicas de los casos considerados como reinfectados de COVID-19, tanto de las primoinfecciones como de las subsiguientes.

Evaluar el efecto que produce la reinfección en el riesgo de infección por COVID.

Estudiar qué factores están relacionados con un mayor o menor riesgo de reinfección.

2. Material y métodos

2.1 Diseño, marco y variables de interés.

Se ha realizado un estudio de seguimiento de todos los casos de COVID diagnosticados en Aragón entre el 1 de marzo y el 28 de septiembre de 2020.

Para la consideración de la reinfección posible o probable se han seguido la definición que establece el documento “Estrategia de detección precoz, vigilancia y control de COVID-19” (1). Así, se han considerado como reinfecciones aquellos resultados de PCR o Test de antígenos positivos en personas que ya habían sido diagnosticadas de COVID al menos 90 días antes, pudiéndose dar cualquier combinación (ambos diagnósticos por PCR, ambos diagnósticos por Test de antígenos, primer diagnóstico por PCR y segundo por test de antígenos y primer diagnóstico por test de antígenos y segundo diagnóstico por PCR).

Los casos que sobrevivieron a los primeros 90 días tras el diagnóstico fueron seguidos hasta su reinfección, su muerte o el 27 de diciembre de 2020. Esta fecha se eligió por ser la fecha de inicio de la vacunación en España, para evitar que ésta pudiera tener un efecto confusor sobre los resultados.

Para cada caso se recogió la información de edad y sexo. Para cada infección se recogió la información de fecha de la infección, presencia de síntomas, ingreso hospitalario y ámbito de exposición. Se excluyeron de los análisis aquellos casos en los que faltaba información sobre estas variables. Las infecciones se categorizaron en 3 grupos. Se consideró como primoinfección sin reinfección al primer diagnóstico de COVID en personas que no tuvieron posteriormente una reinfección. Se consideró como primoinfección con reinfección a la primera infección de una reinfección o, lo que es lo mismo, al primer diagnóstico de una persona que va a tener más de una infección. Finalmente, se consideró como reinfección a la segunda infección de una persona que tiene más de una infección documentada.

2.2 Análisis.

Se describieron las variables mencionadas para los grupos: 1) primoinfección sin reinfección, 2) primoinfección con reinfección y 3) reinfección.

Se calculó la incidencia de infección por COVID para población susceptible a lo largo del periodo de seguimiento y la incidencia de infección para aquellos casos que ya habían sido diagnosticados previamente. Para calcular la incidencia de reinfección, se consideró a cada caso como susceptible de reinfectarse cuando habían pasado al menos 90 días desde la primoinfección. A partir de ambas medidas se obtuvieron la Razón de Incidencias (RI) y la Fracción Prevenible en Expuestos (FPE).

Se creó un modelo de riesgos proporcionales de Cox para evaluar el riesgo de reinfección según la edad, sexo, ámbito de exposición, presencia de síntomas, e ingreso hospitalario en la primera infección. En primer lugar, se ajustó un modelo sin interacciones para mostrar el riesgo de cada variable. Posteriormente se incluyó en el modelo la interacción entre la edad y el sexo y se presentaron los riesgos para cada combinación de variables, tomando como referencia el subgrupo con un menor riesgo. Los riesgos se expresaron en Hazard Ratios (HR) e intervalos de confianza al 95% (IC95%).

3. Resultados.

En los 34 331 casos diagnosticados en Aragón hasta el 28 de septiembre de 2020 se seleccionaron para su análisis 34 065 y se detectaron 156 reinfecciones (0,46%).

3.1 Descriptivo.

En la Tabla 1 se muestran las características de las infecciones. Destaca una mayor proporción de casos mayores de 80 años en aquellos que se reinfectan, así como una mayor proporción de mujeres, casos expuestos en residencias, trabajadores expuestos en el centro sanitario e ingresos hospitalarios. La proporción de casos sintomáticos es menor en la reinfección que en las primoinfecciones, y ligeramente menor en los casos que se reinfectan que en los casos que no lo hacen. En contraste con esto, el porcentaje de ingresos aumenta en la segunda infección.

La mayoría de las reinfecciones (72%) se produjeron entre los 90 y los 135 días tras la primoinfección.

Tabla 1. Características de las infecciones.

	Primoinfección sin reinfección (N = 33 909) n (%)	Primoinfección con reinfección (N = 156) n (%)	Reinfección (N = 156) n (%)
Grupo de edad			
Menos de 20 años	5677 (16,7)	14 (9,0)	
20 a 40 años	9190 (27,1)	31 (19,9)	
40 a 60 años	10455 (30,8)	50 (32,1)	
60 a 80 años	5589 (16,5)	24 (15,4)	
Más de 80 años	2998 (8,8)	36 (23,1)	
Sexo			
Hombres	15881 (46,8)	62 (39,7)	
Mujeres	18028 (53,2)	94 (60,3)	
Expuesto en Residencia	1860 (5,5)	26 (16,7)	13 (8,3)
Trabajador expuesto en centro sanitario	611 (1,8)	11 (7,1)	10 (6,4)
Presencia de síntomas	20591 (60,7)	90 (57,7)	60 (38,5)
Ingreso hospitalario	2226 (6,6)	16 (10,3)	40 (25,6)
Tiempo hasta la reinfección			
90 a 105 días		40 (25,6)	
105 a 120 días		38 (24,4)	
120 a 135 días		34 (21,8)	
Más de 135 días		44 (28,2)	

Primoinfección sin reinfección: primer diagnóstico de COVID en personas que no tuvieron posteriormente una reinfección. **Primoinfección con reinfección:** primera infección de una reinfección. **Reinfección:** segunda infección de una persona que tiene más de una infección documentada. **N:** número total de infecciones en el grupo. **n:** número de infecciones por estrato.

3.2 Efecto protector de la primoinfección.

La incidencia de primeras infecciones fue de 21,7 casos por 100 000 personas y día y la incidencia de reinfecciones fue de 3,0 casos por 100 000 personas y día. Esto supone que la probabilidad de infectarse es 7 veces menor en aquellas personas que ya han pasado la enfermedad (RI: 7,12; IC95%: 6,09 a 8,33). Por tanto, la efectividad de la infección para prevenir futuras reinfecciones sería del 86% (FPe: 85,96; IC95%: 83,58 a 88,00).

3.3 Factores relacionados con el riesgo de reinfección.

En la tabla 2 se muestran los resultados de los análisis de regresión multivariante. Se observa un mayor riesgo de reinfección en personas mayores de 80 años, expuestos en residencia e ingresados en el hospital. Por el contrario, se observa una menor probabilidad de reinfección en casos sintomáticos.

Tabla 2. Riesgo de reinfección según la edad, sexo, ámbito de exposición, presencia de síntomas, e ingreso hospitalario en la primera infección.

	Hazard Ratio*	IC95%
Grupo de edad		
Menos de 20 años	1	-
20-40	1,13	0,60 a 2,14
40-60	1,38	0,75 a 2,54
60-80	1,17	0,60 a 2,31
Más de 80 años	2,22	1,12 a 4,39
Sexo		
Hombre	1	-
Mujer	1,11	0,80 a 1,54
Residencia		
No	1	-
Sí	1,96	1,20 a 3,21
Trabajador expuesto en centro sanitario		
No	1	-
Sí	3,15	1,67 a 5,94
Sintomático		
No	1	-
Sí	0,71	0,51 a 0,99
Ingreso hospitalario		
No	1	-
Sí	1,82	1,05 a 3,14

* Hazard ratio de reinfección como resultado del modelo de riesgos proporcionales multivariante que incluye edad, sexo, ámbito de exposición, ingreso hospitalario y sintomatología en la primoinfección.

La tabla 3 muestra el incremento del riesgo de reinfección según los distintos subgrupos, incluyendo también en el modelo la interacción entre edad y sexo. El grupo con menor probabilidad de reinfección fue el de hombres de entre 40 y 60 años no expuestos en centro sanitario ni en residencia, que no ingresaron en el hospital y que fueron sintomáticos. El grupo con mayor probabilidad de reinfección fue el de hombres de mayores de 80 años expuestos en residencia, que ingresaron en el hospital y no tuvieron síntomas.

Tabla 3. Hazard Ratio* de reinfección de los distintos subgrupos según la edad, sexo, ámbito de exposición, presencia de síntomas, e ingreso hospitalario en la primera infección tomando como referencia los hombres de 40 y 60 años no expuestos en centro sanitario ni en residencia, que no ingresaron en el hospital y que fueron sintomáticos.

		Otros ámbitos				Residencia				Sanitario	
		No ingreso		Ingreso		No ingreso		Ingreso		No ingreso	
		Con síntomas	Sin síntomas	Con síntomas	Sin síntomas	Con síntomas	Sin síntomas	Con síntomas	Sin síntomas	Con síntomas	Sin síntomas
Hombres	< 20	2	3	4	5	4	6	-	-	5	8
	20-40	2	3	4	5	4	6	-	-	5	8
	40-60	1**	1	2	3	2	3	4	-	3	4
	60-80	2	3	4	6	4	6	7	11	6	8
	> 80	7	10	12	18	13	19	24	35	-	-
Mujeres	< 20	1	2	3	4	3	4	-	-	4	6
	20-40	2	3	4	5	4	6	7	-	5	8
	40-60	4	5	7	10	7	10	13	19	10	14
	60-80	2	3	4	6	4	6	8	11	6	8
	> 80	3	4	5	7	5	8	10	14	-	-

* Hazard ratio de reinfección como resultado del modelo de riesgos proporcionales multivariante que incluye edad, sexo, interacción edad-sexo, ámbito de exposición, ingreso hospitalario y sintomatología en la primoinfección.

** Categoría de referencia para el resto de Hazard Ratios.

4. Valoración epidemiológica

El número de reinfecciones detectadas fue bajo, suponiendo menos de un 0,5% del total de infecciones. Se observaron diferencias en cuanto a edad, sexo, ámbito de exposición, presencia de síntomas y necesidad de ingresos hospitalarios entre los casos que no se reinfectan y los casos que se reinfectan, así como entre las primoinfecciones y las reinfecciones en estos últimos. Además, se observa un importante efecto protector de la infección para prevenir futuras infecciones. También se observó que la edad, el sexo, el ámbito de exposición, la presencia de síntomas y la necesidad de ingreso hospitalario de la primoinfección estuvieron relacionadas con probabilidad de reinfectarse pasados 90 días.

Nuestros resultados van en la misma línea que los dos estudios que, hasta donde sabemos, han evaluado sobre el campo la eficacia de la primoinfección para prevenir futuras reinfecciones. *Hansen et al.* (2) estimaron en la población danesa una protección de aproximadamente el 80%, con una proporción de reinfecciones del 0,65%. *Sheehan et al.* (3) en un manuscrito todavía no publicado, han estimado una protección del 81,8%. Las diferencias con *Hansen et al.* en cuanto a la proporción de reinfecciones podrían derivarse de las diferencias en cuanto a la selección de los sujetos, ya que estos seleccionan sólo los casos de la primera onda epidémica y las reinfecciones durante la segunda onda epidémica, por lo que también sus tasas de incidencia en general son más altas. El distinto diseño del estudio en cuanto a selección de casos y la estimación de reinfección en el estudio de *Sheehan et al.* hace más complejo estudiar las diferencias con nuestro estudio.

En cuanto a los factores que influyen en la reinfección, la explicación más sencilla al aumento del riesgo en trabajadores expuestos en el centro sanitario y en trabajadores y residentes de centros socio-sanitarios es que estas personas hayan tenido una mayor exposición al virus. El aumento del riesgo tras una primera infección asintomática, así como en personas mayores de 80 años, podría deberse a una menor respuesta inmune tras esta infección, lo que los haría vulnerables a futuras infecciones.

Más difícil de explicar sería el aumento de riesgo debido a la necesidad de ingreso hospitalario, especialmente en casos asintomáticos. Como posibles hipótesis estarían: 1) una peor respuesta inmune en personas que requieren ingreso hospitalario, 2) la persistencia de PDIA positiva pasados más de 90 días en casos graves, 3) la existencia de falsos positivos producto del cribado al ingreso en hospitales.

Las diferencias por sexo, especialmente el diferente riesgo por grupos de edad según el sexo, podrían deberse a diferentes patrones de exposición según el sexo, ya sea por motivos sociales o laborales, que condicionase que las mujeres entre 40 y 60 años tuvieran una mayor exposición al virus.

Este estudio es susceptible de tener importantes sesgos derivados de la definición de reinfección, así como de las estrategias de diagnóstico aplicadas en distintos grupos de población. El concepto real de reinfección se podría resumir en dos escenarios. En el primero, consideraríamos reinfección a la nueva infección por COVID que aparece en una persona que, por diversas circunstancias, no desarrolló respuesta inmune al virus tras la primoinfección o esta fue insuficiente. En el segundo escenario, la reinfección se produciría porque el nuevo virus con el que el sujeto entra en contacto es lo suficientemente distinto al de la primoinfección como para que la respuesta inmune generada no fuera efectiva.

De esta forma, la definición de reinfección como el diagnóstico pasados 90 días, puede incluir casos que continúan siendo positivos tras una primoinfección grave o prolongada, aunque estos resultados no se deban a una reinfección sino a una larga convalecencia. El aumento de la probabilidad de reinfección en personas que requieren ingreso hospitalario, así como que más de dos tercios de las reinfecciones se produzcan entre los 90 y 135 días tras la primoinfección estarían indicando la existencia de este sesgo.

Además, la realización de cribados al ingreso hospitalario, en personal sanitario y en personal y residentes de centros socio-sanitarios aumentaría la probabilidad de que se produjeran falsos positivos tanto en la primoinfección como en las reinfecciones. El aumento en el riesgo de reinfección en personal sanitario y expuestos en residencias, así como en casos asintomáticos (especialmente aquellos que requieren ingreso), indicarían que esto podría estar ocurriendo.

Todo esto apoyaría la idea de que se está sobreestimando el riesgo de reinfección, y que las reinfecciones se producen especialmente en personas con un alto riesgo de exposición al virus. Teniendo en cuenta estos dos aspectos, se podría concluir que la efectividad protectora de la inmunidad natural es superior al 86% mencionado.

Finalmente, dado que la proporción de reinfecciones es muy baja en relación al número total de primoinfecciones y a que los factores relacionados siguen cierta lógica con el conocimiento actual de la enfermedad (más exposición y menor respuesta inmune), las reinfecciones no tendrían por qué tener especial relevancia en el diseño y la aplicación de futuras estrategias de detección precoz, vigilancia y control del COVID.

En conclusión, podríamos decir que la edad mayor de 80 años, la exposición en residencia o como trabajador en centro sanitario, la ausencia de síntomas y el ingreso hospitalario en la primoinfección aumentan el riesgo de reinfección; que las limitaciones debidas a la definición de reinfección y a las diferentes estrategias diagnósticas aplicadas podrían estar sobreestimando el riesgo de reinfección, y que la inmunidad natural aportaría una protección frente a la infección por COVID-19 de al menos un 86%.

5. Referencias bibliográficas

1. Gobierno de España. Ministerio de Sanidad. Estrategia de detección precoz, vigilancia y control de COVID-19. Available from: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/COVID19_Estrategia_vigilancia_y_control_e_indicadores.pdf [Accessed 24 March 2021].
2. 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:S0140-6736(21)00575-4. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00575-4. Online ahead of print.
3. Sheehan MM, BS, Reddy AJ, Rothberg MB. Reinfection Rates among Patients who Previously Tested Positive for COVID-19: a Retrospective Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2021:ciab234. doi: 10.1093/cid/ciab234. Online ahead of print.