



Reinfección fatal por virus SARS-CoV-2. Reporte de un caso

(Fatal SARS-CoV-2 virus reinfection. Report of a clinical case)

Fausto Vinicio Maldonado Coronel^{(1,2)*} <http://orcid.org/0000-0002-2880-7661>, faustmc@hotmail.com
Leticia Renee Maldonado Vaca⁽¹⁾ <http://orcid.org/0000-0003-1748-2758>, lettymaldonado6@gmail.com
Karen Raquel Cofre Zapata⁽¹⁾ <http://orcid.org/0000-0001-6896-9385>, cofrek.4bmdc.esPOCH@gmail.com
Gabriela Patricia Allauca Tingo⁽¹⁾ <http://orcid.org/0000-0002-1080-039X>, ytap24a2@gmail.com
Daniela Alejandra Escobar Valverde⁽³⁾ <http://orcid.org/0000-0003-0233-9131>, danielita0308@hotmail.com
María del Pilar Haro Chávez⁽³⁾ <http://orcid.org/0000-0003-1998-812X>, danielita0308@hotmail.com

(1)Escuela de Medicina, Facultad de Salud Pública, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Riobamba, Ecuador

(2)Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital General IESS, Riobamba, Ecuador

(3)Escuela de Medicina, Universidad Nacional de Chimborazo, Riobamba, Ecuador

*Correspondencia: Dr. Fausto Vinicio Maldonado Coronel, Escuela de Medicina, Facultad de Salud Pública, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Panamericana Sur Km 11/2, EC 060155, Riobamba, Ecuador, correo electrónico: faustmc@hotmail.com

Recibido el 20.11.2020. Aceptado el 28.06.2021

RESUMEN

Introducción: En diciembre de 2019 se produce un brote de coronavirus causante de neumonía atípica, luego declarado pandemia en marzo del 2020. A la fecha se ha reportado más de 186 millones de casos y cerca de 4 millones de muertes a nivel mundial. La inmunidad luego de la primera infección aún está en el centro de investigación, con reportes de pérdida de inmunidad, lo que sugiere que tanto recurrencias como reinfecciones son probables. **Presentación de caso:** Paciente femenina de 54 años de edad, ocupación enfermera. Primera consulta en cerco epidemiológico con síntomas leves, se realiza examen de reacción en cadena de polimerasa a tiempo real (PCR-RT) en hisopado nasofaríngeo, con resultado positivo para SARS-CoV-2. Después de 21 días presenta PCR-RT negativo volviendo a sus actividades habituales. Tres meses después la paciente presenta alza térmica, tos, disnea e hipoxemia, tomografía de tórax típica COVID 19, PCR-RT positivo para SARS-CoV-2, inmunoglobulinas positivas. La paciente requirió ventilación mecánica invasiva y evolucionó con falla multiorgánica y miocarditis, con choque e hipoxemia refractarios, falleciendo luego de 22 días de hospitalización en cuidados intensivos. **Conclusiones:** Se presenta un caso de una trabajadora de la salud con alta sospecha de reinfección severa por SARS-CoV-2 con criterios clínicos imagenológicos moleculares y epidemiológicos. Se ha reportado pocos casos en el mundo de reinfección, los que en su mayoría fueron documentados como casos de enfermedad leve, en nuestro caso se trató de una reinfección fatal por SARS-CoV-2.

Palabras clave: Coronavirus, inmunidad, recurrencia, síndrome de distrés respiratorio, reinfección

ABSTRACT

Introduction: In December 2019 there is an outbreak of coronavirus causing atypical pneumonia, then declared a pandemic in March 2020. To date, more than 186 million cases and about 4 million deaths have been reported worldwide. Immunity after the first infection is still in the research center, with reports of loss of immunity, suggesting that both recurrences and reinfections are likely. **Case presentation:** 54-year-old female patient, nursing occupation. First consultation in the epidemiological setting with mild symptoms, a real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) test was performed on a nasopharyngeal swab, with a positive result for SARS-CoV-2. After 21 days, she presented negative RT-PCR, returning to her usual activities. Three months later, the patient presented thermal rise, cough, dyspnea and hypoxemia, typical COVID 19 chest tomography, positive RT-PCR for SARS-CoV-2, positive immunoglobulins. The patient required invasive mechanical ventilation and evolved with multiple organ failure and myocarditis, with refractory shock and hypoxemia, dying after 22 days of hospitalization in intensive care. **Conclusions:** A case of a health worker with high suspicion of severe reinfection by SARS-CoV-2 is presented with clinical molecular and epidemiological imaging criteria. Few cases of reinfection have been reported in the world, most of which were documented as cases of mild disease, in our case it was a fatal reinfection by SARS-CoV-2.

Keywords: Coronavirus, immunity, recurrence, respiratory distress syndrome, reinfection

1. Introducción

Coronavirus es un grupo amplio de virus envueltos de material genético de tipo ARN, conocidos por producir enfermedad en especies menores y cuadros estacionales en humanos. Desde el siglo pasado se ha identificado siete tipos de coronavirus con capacidad de producir infección en seres humanos: HCoV-229E, HCoV NL63, HCoV-HKU1 y HCoV-OC43, conocidos por producir cuadros respiratorios leves. SARS-CoV, MERS-CoV produjeron sendas epidemias a inicio del siglo XXI y en 2019 surge SARS-CoV-2.(1-3) Con amplia y rápida diseminación a nivel mundial, SARS-CoV-2 llegó a desencadenar una pandemia en marzo de 2020, que provocó colapso de los sistemas de salud, haciendo necesaria la aplicación de medidas de confinamiento mundial. La enfermedad en un 80% de los infectados aproximadamente, produce síntomas leves o incluso puede cursar asintomática.(4,5) Con respecto a la enfermedad, se ha reportado varios síntomas, entre los más comunes tos seca, fiebre, dificultad respiratoria y en un porcentaje menor enfermedad grave con insuficiencia respiratoria aguda que requiere soporte orgánico en una unidad de cuidados intensivos.(6,7)

La novel enfermedad ha producido gran preocupación tanto por su manera de diseminación, con cambios constantes en las recomendaciones de precaución, cuanto por su curso, inmunidad y posibilidad de recaídas y reinfecciones. De este modo se ha observado persistencia de la sintomatología en pacientes recuperados y que fueron dados de alta o reportes de nueva detección de material genético viral en pruebas de PCR RT entre 10 y 80 días después de un test negativo (8,9). Por lo antes señalado surge la inquietud si existe la posibilidad de recaer o volver a infectarse, lo que complicaría las perspectivas de la enfermedad en cuanto a su propagación e incluso la posibilidad de inmunidad por la administración de vacunas.

Excluyendo errores por falsos positivos existen varias razones por las cuales las pruebas de ARN del SARS-CoV-2 podrían dar positivo, la principal hace mención a fracciones virales residuales a largo plazo o factores inmunológicos que pueden contribuir a que las personas muestren persistencia de ARN de SARS-CoV-2. Se propone que la recaída se debe a la liberación de exoso-

mas que son vesículas que empaquetan el material genético SARS-CoV-2, las que podrían volver a liberarlo. De este modo, la carga viral de ARN positiva puede permanecer de 10 a 30 días y en el peor de los casos llegar incluso a 80 días.(10)

Se ha documentado evidencia de recurrencia en estudios anteriores. Por ejemplo, se reportó recurrencia del virus en un 9% de casos recuperados en una serie de 55 pacientes, sin embargo estos se presentaron con enfermedad leve o asintomática y en pacientes sin inmunocompromiso o alguna comorbilidad.(11) Los límites entre reactivación y reinfección se encuentran al momento inciertos. Los actuales análisis se centran en la verificación de una secuencia genómica viral diferente en PCRs subsecuentes, situación que en países en vías de desarrollo se vuelve imposible por el poco acceso a laboratorios con posibilidad de secuenciación genómica.

Se ha hallado por lo menos 32 mil genomas con 200 mutaciones de SARS-CoV-2, lo que demostrado su conversión e implica que al haber un cambio a nivel genético de su código viral cambia su patogenicidad y por lo tanto su agresividad, lo que conlleva una fuerte posibilidad de recaída o reinfección.(12) A la fecha existe un caso reportado de un paciente de 34 años del Hospital de Xidu con factor de riesgo de diabetes mellitus que al mes de haber sido dado de alta de una infección severa por SARS-CoV-2 y con hisopado negativo, se le indica mantener cuarentena domiciliar durante al menos 14 días. En su primer seguimiento a los 15 días presenta un hisopado positivo pero sin síntomas acompañantes por lo que regresa a la unidad hospitalaria para su tratamiento. Durante su estancia se le realiza cinco hisopados orofaríngeos con resultados positivos. A los 16 días de estancia, los familiares que ingresaron a cuarentena y que tuvieron contacto con dicho paciente no presentan síntoma alguno.(13) En el Hospital General IESS Riobamba se presenta un caso similar, que se presenta a continuación.

1. Información del paciente

Paciente de 54 años de edad, sexo biológico femenino, casada, trabaja como enfermera en atención directa de pacientes COVID-19. Previamente unos tres meses antes había sido diagnosticada con COVID-19 a través de prueba de

hisopado nasofaríngeo y PCR-RT. El cuadro clínico de ese entonces fue leve y un PCR-RT realizado dos semanas después del primero fue negativo.

Como antecedentes clínicos presenta hipertensión arterial tratada con enalapril. Entre sus descendientes quirúrgicos se evidencia apendicectomía e hysterectomía. Refiere además alergia al tramadol. Entre sus antecedentes familiares se reporta abuelos con cáncer gastroesofágico y pulmonar, madre con cáncer gástrico e hipertensión arterial, padre hipertenso.

2. Hallazgos clínicos

El 2020/06/30, cerca de 90 días después del primer cuadro de COVID-19, la paciente acude a consulta de emergencia por cuadro de tos, acompañado de alza térmica, mialgias, artralgias y dolor torácico de moderada intensidad. Al examen físico se observa, temperatura de 38.5°C, tensión arterial (TA) de 130/85 mmHg, pulso 75, saturación 92%. Después de realizar tomografía de tórax que muestra lesiones mínimas (Foto 2), se decide manejo ambulatorio.

El 2020/07/06, la paciente acude nuevamente a consulta de emergencia por que sus síntomas persisten, además refiere dolor torácico en punta de costado y dificultad respiratoria que ha ido aumentando progresivamente. Al examen físico de su ingreso vigil, orientada en sus tres esferas, con una TA 110/80 mmHg, frecuencia cardíaca de 85 lpm, frecuencia respiratoria 28 rpm, temperatura 37.9°C, saturación de oxígeno 90%, con apoyo de O₂ a 5 litros por minuto. Se ausculta estertores en ambos campos pulmonares, examen cardíaco sin alteraciones, abdomen suave depresible, no doloroso, ruidos hidroaéreos presentes. Tomografía de tórax muestra múltiples lesiones pulmonares (Foto 3 y 4). Con este cuadro ingresa al área de cuidados intensivos el 2020/07/07.

3. Timeline

Paciente en cerco epidemiológico por contacto directo con paciente COVID positivo, refiere inicio de síntomas el 2020/04/06. Es revisada el 2020/04/11 y presenta odinofagia y tos. PCR-TR de hisopado nasofaríngeo realizado el



Foto 1. Radiografía de tórax. No se evidencia lesiones activas.

2020/04/15 es positivo. Posterior control realizado el 2020/05/04 muestra PCR-TR de hisopado nasofaríngeo negativo.

Aproximadamente dos meses más tarde, paciente es ingresada a cuidados críticos de emergencia con tos, alza térmica e insuficiencia respiratoria. PCR-TR de hisopado nasofaríngeo realizado el 2020/07/06 es positivo. Paciente ingresa a cuidados intensivos el 2020/07/07, con plan de oxigenoterapia y soporte ventilatorio no invasivo. Se realiza intubación endotraqueal y recibe ventilación mecánica a partir del 09/07/2020. Paciente es extubada el 2020/07/14. Vuelve a ser intubada el 2020/07/16 debido a disfunción miocárdica aguda e hipoxemia. El 2020/07/18 presenta infección nosocomial, estafilococemia, más neumonía por E. coli BLEE. Posteriormente paciente presenta hipoxemia, inestabilidad hemodinámica progresiva a partir del 2020/07/23 y finalmente asistolia el 2020/08/01

4. Evaluación diagnóstica

4.1 Primera Infección

Se confirma COVID-19 a través de PCR-RT de hisopado nasofaríngeo, el mismo que dos semanas después muestra resultados negativos. No se evidencia lesiones en radiografía de tórax (Foto 1).

4.2 Reinfeción

Durante la primera consulta a emergencia (2020/06/30) se confirma COVID-19 a través de PCR-RT que resulta positivo para SARS-CoV-2 po-

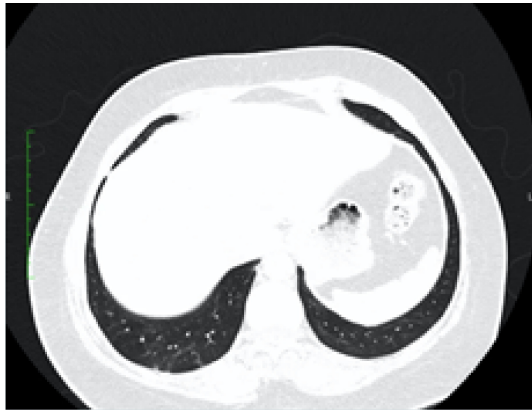


Foto 2. Tomografía de tórax. Infiltrados en vidrio esmerilado periféricos subpleurales en segmentos basales posteriores bilateral

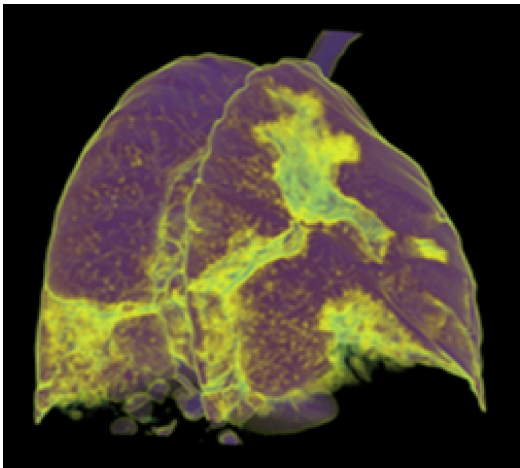


Foto 3. Tomografía de tórax. Reconstrucción 3D que muestra presencia de incontables lesiones con patrón en vidrio esmerilado en ambos campos pulmonares de predominio derecho.

sitivo, 10 días después presenta IgG e IgM positivos. Una tomografía realizada la misma fecha muestra lesiones típicas para COVID-19 en mínima cantidad (Foto 2). Una tomografía de tórax durante la segunda consulta (2020/07/06) de la paciente muestra lesiones con patrón en vidrio esmerilado (Foto 3 y 4).

El día 2020/07/16, se realiza valoración ultrasonográfica pulmonar, donde se observa patrón B en ambos campos pulmonares con predominio en campo derecho, además patrón de consolidación en base derecha (Foto 5).

El ecocardiograma de la misma fecha muestra disminución global de función sistólica, fracción

eyección ventricular izquierda (FEVI) menor al 50% con métodos indirectos, índice E- septal de 12 mm, MAPSE de 8 mm e índice de acortamiento bajo, sin regionalidad de ventrículo izquierdo, TAPSE 18, relación ventrículo derecho y ventrículo izquierdo normal, se exploran venas femorales con colapsabilidad normal.

Se observa además elevación de troponinas y marcadores inflamatorios, valores de ferritina y dímero D elevados, además de leucopenia. El día 2020/07/19, se realiza hemocultivo que evidencia *Staphylococcus hominis* y cultivo de aspirado traqueal que muestra *Escherichia coli* BLEE Positivo, además de radiografía portátil de tórax, que muestra presencia de lesiones extensas en ambos campos pulmonares (Foto 6).

5. Intervención terapéutica

Durante su ingreso a la unidad de cuidados intensivos la paciente es tratada con oxigenoterapia a bajo flujo y luego ventilación mecánica no invasiva durante 48 horas. Posteriormente, debido a fracaso de ventilación mecánica no invasiva, presentando la paciente aumento de trabajo respiratorio y requerimiento de altas concentraciones de FiO₂ para mantener objetivos de oxigenación, se realiza intubación endotraqueal y ventilación mecánica invasiva en decúbito prono, siguiendo protocolos de sedación y analgesia mas relajación muscular. Además se realiza trombotrombolisis mecánica y farmacológica con enoxaparina, se mantiene nutrición enteral, se administra corticoterapia con dexametasona, se brinda soporte vasopresor con norepinefrina y durante un evento cardiovascular se administra dobutamina. Además se administra antibiótico-terapia de acuerdo a resultados microbiológicos con levofloxacin y posteriormente linezolid y meropenem.

6. Discusión

La inmunidad frente a una primoinfección es el tema de debate actual con límites poco establecidos y documentados entre la definición de recaída versus reinfección. Contra la reinfección se ha documentado el aclaramiento lento de material genético en vías respiratorias reportándose tiempos de negatividad tan variables como 30 hasta 104 días.(15,16) Además dentro del trabajo diagnóstico hay múltiples eslabones en con

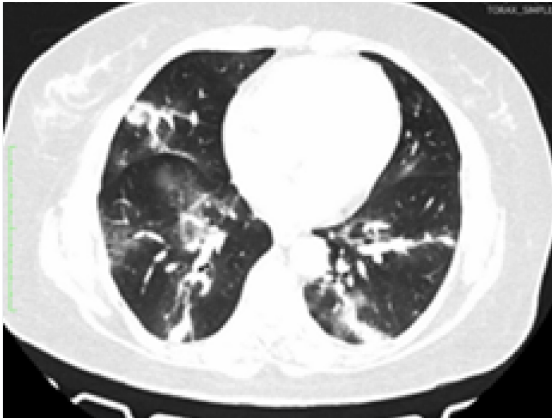


Foto 4. Tomografía de tórax. Se muestra plano axial, ventana pulmonar con presencia de incontables lesiones con patrón en vidrio esmerilado en ambos campos pulmonares de predominio derecho.

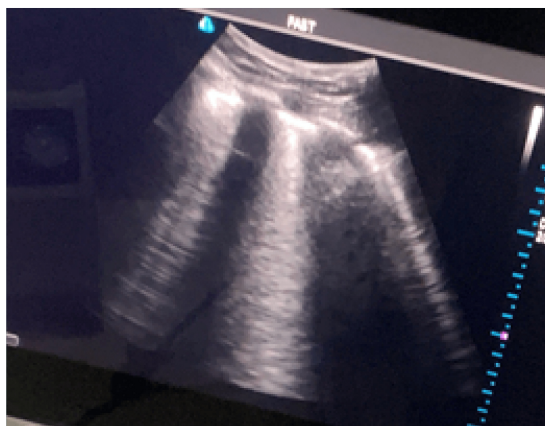


Foto 5. Ultrasonido pulmonar. Se observa patrón B coalescente bilateral.



Foto 6. Radiografía portátil de tórax. Presencia de lesiones con patrón en vidrio esmerilado en ambos campos pulmonares

fallos en los sistemas de detección que pueden llevar a errores de interpretación con falsos positivos y extrapolando las lecciones de respuesta inmune de enfermedades respiratorias previas se pensaba que la reinfección era un mito.(17)

A favor de la posibilidad de reinfección se ha documentado la pérdida progresiva de anticuerpos en el lapso de semanas sobre todo en pacientes asintomáticos (18), lo que supondría la posibilidad de presentar tanto recaídas como reinfecciones e incluso dudas sobre una inmunidad duradera dada por las vacunas.

Por otro lado, la posibilidad de reinfección en cepas de coronavirus de presentación estacional está descrita (19), lo que nos lleva a suponer que no sería diferente para SARS-CoV-2, además de casos de reinfección en macaco rhesus.(20)

Presentamos el caso de una trabajadora de la salud en contacto con pacientes COVID-19, que luego de una primoinfección con sintomatología leve y sin compromiso pulmonar con aclaramiento viral observado a través de PCR-RT subsecuente, sufre cuadro severo de distrés respiratorio y fallece. La nueva infección se confirmó a través de PCR-RT positivo, con IgG e IgM negativas a su ingreso a la unidad de cuidados intensivos y positivas 10 días después.

Otros casos de reinfección se han reportado. El primero en Hong Kong donde, la reinfección cursó como enfermedad leve. Este reporte sugiere la posibilidad de adaptación inmunitaria luego de la primera infección, lo que produciría síntomas mínimos en cuadros subsecuentes.(20-26) En nuestro caso, sin embargo, la reinfección tuvo un desenlace fatal.

Se puede pensar entonces que el personal de salud al estar expuesto a múltiples cepas y altas cargas virales en la práctica clínica, podría tener un riesgo mayor de reinfección y muerte subsecuente. Este ha sido el caso de la paciente del presente caso, quien presentó una reinfección fatal, después de un cuadro inicial leve. Lo reportado sugiere una situación de mayor riesgo del personal de primera línea en contacto con pacientes COVID-19. Además sugiere la necesi-

dad de identificar nuevas cepas de coronavirus asociadas a enfermedad severa, las que a su vez deberían incluirse en futuros esquemas de vacunación en personas recuperadas.

En nuestro caso en un hospital de provincia en Ecuador con dificultades de acceso a laboratorios de biología molecular, la identificación de la cepa de coronavirus asociada a la muerte de la paciente no fue posible. De este modo, al no conocerse la cepa durante la primera y la segunda infección, no posible determinar la naturaleza de la reinfección.

6. Conclusiones

Se presenta el caso de una pacientes cuyos hallazgos clínicos y epidemiológicos sugieren un cuadro de reinfección por coronavirus con desenlace fatal.

Agradecimiento

Nuestro reconocimiento a los deudos de la paciente, personal de salud, su legado será eterno.

Consideraciones éticas

El presente trabajo se publica después de verificarse la existencia de un consentimiento informado por parte de los familiares de la paciente.

Conflicto de interés

Ninguno.

Limitación de responsabilidad

Todos los puntos de vista expresados en el presente artículo son de responsabilidad de sus autores y no de la institución donde laboran, ni tampoco de CSSN.

Fuentes de apoyo

Ninguno.

Referencias bibliográficas

1. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2019 Mar [citado 2020 Sep 10];17(3):181-192. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7097006/>
2. Ena J, Wenzel RP. A Novel Coronavirus. *Revista Clínica Española* [Internet]. 2020 [citado 2020 Ago 30];220(2):115-116. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7130265/>
3. Palacios M, Santos E, Velázquez MA, León M. COVID-19, una emergencia de salud pública mundial. *Rev Clin Esp* [Internet]. 2020 Mar [citado 2020 Ago 29];221(1):55-61. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102523/>
4. Antoni T. One world, one health: The novel coronavirus COVID-19 epidemic. *Elsevier Public Health Emergency Collection* [Internet]. 2020 [citado 2020 Ago 28];154(5):175-177. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014256520300217?via%3Dihub>
5. Fei Z, Ting Y, Ronghui D, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet* [Internet]. 2020 [citado 2020 Sep 2];395:1054-62. Disponible en: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2820%2930566-3>
6. Fei Z, Ting Y, Ronghui D, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet* [Internet]. 2020 [citado 2020 Sep 2];395:1054-62. Disponible en: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2820%2930566-3>
7. Ang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. [Internet]. 2020 [citado 2020 Sep 2];8:475-481. Disponible en: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2213-2600%2820%2930079-5>

8. Lan L, Dan X, Guangming Y, et al. Positive RT-PCR Test Results in Patients Recovered. *Jama* [Internet]. 2020 [citado 2020 Feb 27];323(15):1502-1503. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762452>
9. Hoang VT, Dao TL, Gautret P. Recurrence of positive SARS-CoV-2 in patients recovered from COVID-19. *Journal of Medical Virology* [Internet]. 2020 May [citado 2020 Ago 30];92(11):2366-2367. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/jmv.26056>
10. Fatma AA, Aljaddawib AA, Redwanb EM, Uversky VN. On the potential role of exosomes in the COVID-19 reinfection/reactivation opportunity. *Journal of biomolecular structure and dynamics* [Internet]. 2020 [citado 2020 Ago 28];1-12. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7441802/pdf/TBSD_0_1790426.pdf
11. Ye G, Pan Z, Pan Y, Deng Q, Chen L, Li J, Li Y, Wang X. Clinical characteristics of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 reactivation. *Journal of Infection* [Internet]. 2020 [citado 2020 Ago 30];80(5):14-17. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163445320301146>
12. Fernández-Rúa JM. Detectan 200 mutaciones genéticas recurrentes en el coronavirus. *Biotech* [Internet]. 2020 May [citado 2020 Ago 31]. Disponible: <https://biotechmagazineandnews.com/detectan-200-mutaciones-geneticas-recurrentes-en-el-coronavirus/>
13. Chengyun D, Xia X, Zhongtian P, Haibo T, Zheng J, Zhefeng Z, Jian T. A case presentation for positive SARS-CoV-2 RNA recurrence in a patient with a history of type 2 diabetes that had recovered from severe COVID-19. *Diabetes Res Clin Pract.* [Internet]. 2020 Ago [citado 2020 Ago 30]; 166: 108300. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7354258/>
14. Organización Mundial de la Salud. La COVID-19 afecta significativamente a los servicios de salud relacionados con las enfermedades no transmisibles. OMS [Internet]. 2020 Jun 1 [citado 2020 Sep 1]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/detail/01-06-2020-covid-19-significantly-impacts-health-services-for-noncommunicable-diseases>
15. Molina LP, Chow SK, Nickel A, Love JE. Prolonged Detection of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) RNA in an Obstetric Patient with Antibody Seroconversion. *Obstet Gynecol.* [Internet]. 2020 Oct [citado 2020 Oct 1];136(4):838-841. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32701763/>
16. Zheng S, Fan J, Yu F, Feng B, Lou B, Zou Q, et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. *The BMJ* [Internet]. 2020 Abr [citado 2020 Sep 2];369. Disponible en: <https://covid19.elsevierpure.com/en/publications/viral-load-dynamics-and-disease-severity-in-patients-infected-wit>
17. Roy S. COVID-19. Reinfection: Myth or Truth? *SN Compr Clin Med* [Internet]. 2020 [citado 2020 Sep 1];2:1-4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7255905>
18. Long QX, Tang XJ, Shi QL, Li Q, Deng HJ, Yuan J, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med* [Internet]. 2020 [citado 2020 Sep 1];26:1200-4. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41591-020-0965-6>
19. Edridge AW, Kaczorowska J, Hoste AC, Bakker M, Klein M, Jebbink MF, et al. Coronavirus protective immunity is short-lasting. *medRxiv* [Internet] preprint 2020. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.11.20086439v2>

20. Chandrashekar A, Liu J, Martinot AJ, McMahan K, Mercado NB, Peter L, et al. SARS-CoV-2 infection protects against rechallenge in rhesus macaques. *Science* [Internet]. 2020 Ago [citado 2020 Sep 2];369(6505):812-817. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32434946/>
21. To KK, Hung IF, Ip JD, et al. COVID-19 reinfection by a phylogenetically distinct SARS-coronavirus-2 strain confirmed by whole genome sequencing. *Clin Infect Dis*. [Internet]. 2020 Ago [citado 2020 Sep 2]; ciaa1275. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32840608/>
22. Rodriguez-Morales A, Cardona-Ospina JA, Villamil-Gómez WE. Should we concern about reinfection in COVID-19? *Infectio* [Internet]. 2020 [citado 2020 Dic 29];25(2):77-78. Disponible en: <http://www.revistainfectio.org/index.php/infectio/article/viewFile/922/1020>
23. Salao, E. Reinfección de COVID-19: Respuesta inmune y posibles causas. *Recimundo* [Internet]. 2020 Nov [citado 2020 Dic 29];4(4):92-100. Disponible en: <https://www.recimundo.com/index.php/es/article/download/929/1496>
24. Díaz-Rodríguez YL, Quintana-López LA. SARS-CoV-2, ¿reinfección o diseminación viral persistente? *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas* [Internet]. 2020 Sep [citado 2020 Dic 29];40(1):e1156. Disponible en: <http://www.revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/download/1156/834>
25. Mesa M, Hernández JC, Piñeiro D, Delgado D, Madrigal G. COVID-19 y ulterior inmunidad. *Boletín Científico del CIMEQ* [Internet]. 2020 [citado 2020 Dic 29];1(15):5-6. Disponible en: <https://files.sld.cu/cimeq/files/2020/06/Bol-CCimeq-2020-1-15-pag5-6.pdf>
26. Ramírez-Truque M, Herrera-Morice M. Rol del laboratorio clínico ante la epidemia del COVID-19: revisión de los métodos diagnósticos disponibles y sus limitaciones. *Revista Médica de Costa Rica* [Internet]. 2020 Jun [citado 2020 Dic 29];85(629):73-80. Disponible en: <http://www.revistamedicacr.com/index.php/rmcr/article/viewFile/295/272>