

## Reinfección por SARS-CoV-2 en Venezuela: Análisis clínico – epidemiológico de una serie de casos

### Reinfection by SARS-CoV-2 in Venezuela: Clinical-epidemiological analysis of a series of cases

Sigfrido Sánchez Gómez<sup>1</sup>, Mariano Fernández-Silano<sup>2</sup>

#### RESUMEN

**Introducción:** La pandemia COVID-19 ha infectado a millones de personas en todo el mundo y muchos países han estado sufriendo por el gran número de fallecidos. Reconocer la capacidad del SARS-CoV-2 para mutar en variantes distintas como virus del ARN e investigar su potencial para causar reinfección es importante para las futuras directrices de política sanitaria. Se pensó que los individuos que se recuperaban de COVID-19, generaban una respuesta inmune robusta y desarrollan inmunidad protectora; sin embargo, desde el primer caso de reinfección documentada de COVID-19 en agosto de 2020, se presentaron más casos. Se reporta una serie de 15 pacientes evaluados en la consulta externa, en quienes se documentó desde el punto de vista epidemiológico, clínico y paraclínico una primoinfección por SARS-CoV-2.

**Resultados:** Las edades de los pacientes se encontraban entre 35 y 54 años (66 %), 73 % procedían del Distrito Capital y la gran Caracas, el principal mecanismo de contagio fue por reunión familiar (46 %). El cuadro clínico predominante fue: tos seca/cefalea 66 %, disnea 60 %, congestión nasal/anosmia 53,5 %,

escalofríos/sudoración 46,6 % y fiebre/tos húmeda/dolor torácico 33,3 %. Ninguno presentó saturación de oxígeno inferior a 97 %. Al examen clínico se encontró congestión faríngea/crepitantes en campos pulmonares 53,3 % y roncus. 26,6 %. Los resultados de laboratorio estuvieron caracterizados por la presencia de linfopenia y elevación de los reactantes de fase rápida (VSG, PCR, LDH, Dímero D y Ferritina) sin afectación de las enzimas hepáticas (SGOT/SGTP). Las pruebas inmunológicas fueron positivas en todos los casos y el 100 % de los pacientes tuvieron alguna anomalía en la radiología y/o tomografía de tórax. 53,3 % recibió a los 6 meses de la primoinfección, la primera dosis de la vacuna Sputnik V. En el 100 % de la serie se demostró una reinfección por SARS-CoV-2 a los 201 día en promedio, y se empleó la misma metodología diagnóstica.

**Discusión:** El mecanismo de contagio fue similar al de la primera infección. Fue característico de la reinfección en los pacientes vacunados menor duración del cuadro clínico (7 días frente a los 10 de la primoinfección). La sintomatología predominante fue tos seca y rinorrea (100 %), sin cambios en los hallazgos del examen físico. Se observó una mayor elevación de todas las pruebas de laboratorio, así como nuevas lesiones radiológicas, con un comportamiento más benigno de la enfermedad.

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2022.130.s2.14>

ORCID: 0000-0003-0391-3094<sup>1</sup>

ORCID: 0000-0002-5233-8818<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Médico Internista – Neurólogo, Centro Médico Integra, Caracas.

<sup>2</sup>Médico Epidemiólogo, PhD. Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela.

Autor correspondiente: Mariano Fernández-Silano.

Email: mfernaesp@gmail.com

Recibido: 15 de noviembre de 2021

Aceptado: 22 de noviembre de 2021

**Palabras clave:** COVID-19, reinfección por SARS-CoV-2, pandemia por COVID-19, Venezuela.

#### SUMMARY

**Introduction:** The COVID-19 pandemic has infected millions of people worldwide and many countries have been suffering from a large number of deaths.

*Recognizing the ability of SARS-CoV-2 to mutate into distinct variants as RNA viruses and investigating its potential to cause reinfection is important for future health policy guidelines. Individuals who recovered from COVID-19 were thought to generate a robust immune response and develop protective immunity; however, since the first documented case of COVID-19 reinfection in August 2020, more cases occurred. We report a series of 15 patients evaluated in the outpatient clinic in whom epidemiological, clinical, and paraclinical documentation of a SARS-CoV2 primoinfection was documented.*

**Results:** *Patients were aged between 35 and 54 years (66 %), 73 % came from the Capital District and greater Caracas, the main mechanism of infection was through family reunion (46 %). The predominant clinical symptoms were dry cough/cephalalgia 66 %, dyspnea 60 %, nasal congestion/anosmia 53.5 %, chills/sweating 46.6 % and fever/moist cough/chest pain 33.3 %. None had oxygen saturation below 97 %. Clinical examination showed pharyngeal congestion/crepitant lung fields 53.3 % and rhonchi. 26.6 %. Laboratory findings were characterized by the presence of lymphopenia and elevated rapid phase reactants (ESR, CRP, LDH, D-dimer, and Ferritin) without liver enzyme involvement (SGOT/SGTP). Immunological tests were positive in all cases and 100 % of patients had some abnormality in radiology and/or chest CT. 53.3 % received the first dose of Sputnik V vaccine 6 months after primary infection. In 100 % of the series, reinfection with SARS-CoV-2 was demonstrated at 201 days on average, and the same diagnostic methodology was used.*

**Discussion:** *The mechanism of infection was similar to that of the first infection. Reinfection in vaccinated patients was characteristic of a shorter duration of the clinical picture (7 days compared to 10 days in the first infection). The predominant symptomatology was dry cough and rhinorrhea (100 %), with no changes in the physical examination findings. A higher elevation of all laboratory tests was observed, as well as new radiological lesions, with a more benign behavior of the disease.*

**Keyword:** *COVID-19, SARS-CoV-2 reinfection, COVID-19 pandemic, Venezuela.*

## INTRODUCCIÓN

La pandemia del COVID-19 ha causado más de 4 millones de muertes en todo el mundo (1). Los enfoques para el control dependen en gran medida de la duración de la inmunidad conferida por el padecimiento de la enfermedad y la vacunación. Sin embargo, predecir la duración

de la inmunidad contra el virus que causa COVID-19, el SARS-CoV-2, continúa siendo difícil de estimar en medio de la pandemia. Durante la fase de rápida expansión, ha habido pocas reinfecciones documentadas relacionadas con la incidencia general. Estudios longitudinales a corto plazo de los niveles de anticuerpos neutralizantes del SARS-CoV-2 (2) en el mejor de los casos proporcionan límites inferiores para la durabilidad de la inmunidad (3). Por el contrario, la disminución a largo plazo de los niveles de anticuerpos después de la infección se ha evaluado entre los parientes cercanos de coronavirus de SARS-CoV-2, incluyendo SARS-CoV, MERS-CoV, coronavirus humano (HCoV)-OC43, HCoV-229E, y HCoV-NL63 (4-8). Se han recopilado extensos datos de reinfección a lo largo del tiempo para coronavirus endémicos estacionales (HCoV-OC43, HCoV-229E y HCoV-NL63) (9).

Recientemente el tema de la reinfección, una nueva infección SARS-CoV-2 posterior a la recuperación de episodio anterior y, la reactivación o recaída, un ARN viral positivo detectable nuevamente del SARS-CoV-2 en pacientes recuperados dentro de las primeras 4 semanas de la posteriores a la infección anterior, se han reportado en varios estudios (10,11). Estos trabajos pusieron de relieve la posibilidad de reactivación y reinfección del SARS-CoV-2, y requiere atención urgente de los investigadores, así como de los responsables de las políticas de salud pública. Una infección SARS-CoV-2 nuevamente detectable se determina comúnmente mediante la prueba de la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa, en tiempo real (PCR-RT, por sus siglas en inglés) de un paciente COVID-19 después de la recuperación de la infección primaria antes de la confirmación de la reactivación o reinfección. Además, la positividad de la PCR-RT también puede detectarse debido a la liberación viral de ARN (12) o a errores de pruebas diagnósticas probables debido a problemas técnicos de los ensayos de PCR-RT (13).

El presente artículo presenta una serie de quince (15) pacientes, que acudieron a la consulta externa de medicina interna de un centro médico privado de la ciudad de Caracas, en quienes fue posible establecer y demostrar la presencia de reinfección por el virus SARS-CoV-2.

### Descripción de los Casos Clínicos

Se trata de quince (15) pacientes, ocho (8) mujeres y siete (7) hombres, que fueron atendidos por la consulta externa entre el 01 de agosto 2020 y el 01 de junio 2021. Sus edades oscilaban entre los 35 y los 54 años, con un promedio de 46,61 (DS: 1,21) años (Cuadro 1).

Cuadro 1

Reinfección por COVID-19, según características demográficas. Caracas, Venezuela. 2021

Variables	Masculino		Femenino	
	N	%	N	%
<b>Grupos de edad</b>				
25-34 años	1	14,29	1	12,50
35- 44 años	2	28,57	2	25,00
45-54 años	3	42,86	3	37,50
55-64 años	1	14,29	2	25,00
<b>Procedencia</b>				
Distrito Capital	4	57,14	3	37,50
Guarenas	2	28,57	2	25,00
Los Teques	1	14,29	0	0,00
Maracay	1	14,29	1	12,50

Fuente : Archivo de Historias Médicas. Elaboración propia.

### La infección

La primera infección fue entre los meses de agosto y diciembre, incrementándose discretamente durante ese periodo. El principal mecanismo de contagio referido fue por reunión familiar 46,67 %, siendo el tiempo promedio de aparición de los síntomas de 8 días. Solo un 20 % reconoce haber estado en contacto directo con alguien que tenía COVID-19. El 46,67 % admitió conocer familiares o vecinos con sintomatología respiratoria no identificada como infección por SARS-CoV-2 (Cuadro 2). En ellos, el tiempo promedio de duración de la enfermedad fue de 10 días, contados desde el inicio de los síntomas hasta su desaparición. No incluyó el período de aislamiento domiciliario que fue de quince (15) días. Ninguno requirió hospitalización.

Cuadro 2

Reinfección por COVID-19. Características epidemiológicas de la infección de la COVID-19. Caracas, Venezuela. 2020

Variables	N	%
<b>Mes de contagio</b>		
Agosto	2	13,33
Septiembre	2	13,33
Octubre	3	20,00
Noviembre	3	20,00
Diciembre	5	33,33
<b>Lugar probable de contagio</b>		
Reunión Familiar	7	46,67
Trabajo	5	33,33
No sabe	3	20,00
<b>Tipo de Contacto</b>		
Paciente COVID-19	3	20,00
Familiares/Vecinos con síntomas respiratorios	7	46,67
No sabe	5	33,33
		Duración del cuadro clínico 10 días

\*Fuente: Archivo de Historias Médicas. Elaboración propia.

El Cuadro 3 muestra la sintomatología clínica asociada, las quejas más frecuentes fueron: la tos seca y la cefalea en un 66,6 % de los casos, disnea en el 60 %, congestión nasal/anosmia en el 53,3 %, escalofríos y sudoración en el 46,6 %, la rinorrea y la ageusia fue referida en un 40 % de los casos, la fiebre, la tos húmeda y el dolor torácico en el 33,3 %. La cefalea fue descrita como un dolor completamente diferente al que hubiera sentido antes, con el común denominador que siempre fue de mayor intensidad. La disnea fue referida principalmente asociada con esfuerzos moderados o leves y ocasionalmente en reposo (Clasificación NYHA) (17). La fiebre osciló entre 38,5°C y 39°C, apareciendo entre el 1ero y 6to día, los escalofríos y sudoración, siempre fueron a predominio vespertino o nocturno. La tos se caracterizó por ser húmeda con expectoración no fétida, mucosa clara y el dolor torácico fue descrita como opresivo, punzante, o como “una molestia”, que no se relacionaba con la actividad o con la tos. Tampoco presentó un ritmo circadiano.

REINFECCIÓN POR SARS-CoV-2 EN VENEZUELA

Cuadro 3

Reinfección por COVID-19, según clínica en la primo infección por la COVID-19. Caracas, Venezuela. 2020

Síntomas	N	%
Fiebre	5	33,33
Tos Seca	10	66,67
Rinorrea	6	40,00
Congestión nasal	8	53,33
Dificultad respiratoria	9	60,00
Tos húmeda	5	33,33
Escalofríos/sudoración	7	46,67
Astenia	4	26,67
Odinofagia	7	46,67
Dolor torácico	5	33,33
Cefalea	10	66,67
Anosmia	8	53,33
Ageusia	6	40,00

\*Fuente: Archivo de Historias Médicas. Elaboración propia.

Desde el punto de vista de los hallazgos del examen clínico, no se observaron anomalías en la medición de la presión arterial, frecuencia cardíaca, respiratoria, y saturación de oxígeno. En la exploración torácica, los signos más frecuentes fueron la presencia de crepitantes bibasales o unilaterales y en campos medios, también unilaterales o bilaterales. En la esfera otorrino fue frecuente (53,33 %) la presencia de congestión faríngea, en ocasiones tumefacta, enrojecida y brillante, eritematosa, amígdalas hipertróficas y/o cavernosas, con presencia o no de secreciones, sin afectación de las cadenas ganglionares latero-cervicales (Cuadro 4).

Desde el punto de vista de los exámenes paraclínicos, hubo leucocitosis con linfopenia, relación neutrófilos/linfocitos muy cercana a 3, pero sin revestir signo de alarma o de mal pronóstico (18). Se observó elevación de todos

Cuadro 4

Reinfección por COVID-19, según hallazgos del examen físico en la primo infección por la COVID-19. Caracas, Venezuela. 2020

Signos	Promedio			
	Si		No	
	N	%	N	%
Saturación A/A (%)		97		
Frecuencia cardíaca (ppm)		68		
Frecuencia respiratoria (rpm)		23		
Presión arterial (mmHg)		127/77		
Peso (kg)		73,2		
Talla (mt)		1,61		
IMC (kg/m <sup>2</sup> )		28,23		
Aleteo nasal	0	0,00	15	100,00
Uso de músculos accesorios	0	0,00	15	100,00
Tiraje intercostal	0	0,00	15	100,00
Respiración paradójica	0	0,00	15	100,00
Roncus	4	26,67	11	73,33
Sibilantes	0	0,00	15	100,00
Crepitantes	8	53,33	7	46,67
Disminución de ruidos respiratorios	0	0,00	15	100,00
Congestión faríngea	8	53,33	7	46,67
Adenomegalias	0	0,00	15	100,00
Cianosis central /periférica	0	0,00	15	100,00
Edema miembros inferiores	0	0,00	15	100,00
Inyección conjuntival	0	0,00	15	100,00

Fuente: Archivo de Historias Médicas. Elaboración propia.

los marcadores sistémicos de inflamación, sin afectación de la función renal, ni de las pruebas hepáticas (Cuadro 5). Desde el punto de vista inmunológico, las dos pruebas disponibles para la detección del material genético del virus, tanto la PCR-RT, también conocida como prueba molecular, que detecta el material genético del virus, como la Prueba de antígenos, que detecta ciertas proteínas en el virus, fueron positivas en todos los pacientes, lo cual indica que probablemente se encontraban dentro de los 6 primeros días del inicio del cuadro clínico, y se correlaciona con el tiempo promedio de aparición de síntomas referido por los pacientes.

Cuadro 5

Reinfección por COVID-19, según resultados de los exámenes de laboratorio en la primo infección por la COVID-19. Caracas, Venezuela. 2020

Parámetros de laboratorio	Resultado promedio (DS*)
Leucocitos	10 927 (60,2) mm <sup>3</sup>
Neutrófilos	6 352 (4,4) mm <sup>3</sup>
Linfocitos	1 350 (88,3) mm <sup>3</sup>
Relación Neutrófilos/linfocitos	2,8 (0,3)
Hemoglobina (g/dL)	12,5 (0,9)
Hematocrito (%)	35 (1,6)
Plaquetas (μL)	177 000 (9 253,7)
VSG (mm/H)	16 (2,1)
PCR (mg/L)	8,5 (1,0)
LDH (UI/L)	280,7 (31,4)
Dímero D (μg/L)	3,5 (0,7)
Ferritina (ng/mL)	431,6 (26,3)
SGOT (U/L)	35,1 (2,1)
SGTP (U/L)	40,1 (1,6)
Urea (mg/dL)	23,0 (1,8)
Creatinina (mg/dL)	1,2 (0,2)
IgG	Positivos 4
IgM	Positivos 2
IgM/IgG	Positivos 4

\*Fuente: Archivo de Historias Médicas. Elaboración propia.

Las pruebas de anticuerpos o serológicas también son mostradas en el Cuadro 4, estas buscan los anticuerpos que se generan luego de haber sido infectado, no deben usarse porque podrían no detectar si tiene una infección en curso, porque la respuesta humoral puede tardar

entre 1 y 3 semanas después de la infección (19). Sin embargo, se les realizó el examen a todos los pacientes, cuyos resultados confirman lo anteriormente planteado. De hecho, algunos de los pacientes aún no estaban convencidos del diagnóstico de COVID-19 por cuanto el examen de sangre había salido negativo.

El Cuadro 6 muestra los resultados de los estudios imagenológicos, estos fueron radiografía simple (RX) y Tomografía Axial Computada de tórax (TAC), estos exámenes en su totalidad mostraron anomalías que van desde presencia de lesiones en porcentajes variables entre < 25 % y hasta un 50 % (15), imágenes del tipo vidrio deslustrado aisladas y con consolidación (16).

Cuadro 6

Reinfección por COVID-19, según hallazgos radiológicos en la primo infección por la COVID-19. Caracas, Venezuela. 2020

Tipo de estudio	N	%
Rx. Tórax		
< 25 %	9	60,00
25 - 50 %	6	40,00
50 - 75 %	0	0,00
>75 %	0	0,00
TAC de Tórax		
Unilateral	5	33,33
Bilateral	10	66,66
Multilobar	6	40,00
Periférico	9	60,00
Vidrio deslustrado c/engrosamiento septal y/o Reticulación	5	33,33
Vidrio deslustrado aislado	6	40,00
Vidrio deslustrado c/consolidación	3	20,00
Consolidación aislada	1	6,66
Derrame pleural	0	0,00

\*Fuente Archivo de Historias Médicas. Elaboración propia

### La reinfección

Los quince pacientes (n=15) se habían infectado y padecido la COVID-19, de estadios leves a moderados (14) en el año 2020 y procedentes del Distrito Capital y región central del país. El 53,33 % (n=8) ya había recibido la

REINFECCIÓN POR SARS-CoV-2 EN VENEZUELA

primera dosis de la vacuna Sputnik. La paciente identificada con el N° 3 que se infectó inicialmente en agosto 2020, seis meses después, y que ya había sido vacunada con la primera dosis de la vacuna Sputnik V (18 de febrero de 2021) fue la primera en volver a presentar síntomas de reinfección, el 24 de febrero de 2021. Había participado en una reunión familiar en Maracay, en etapa de la flexibilización durante el asueto de Carnaval (12 al 16 de febrero). A partir de entonces y hasta el mes de mayo 2021, fueron reevaluados los restantes catorce (n= 14) pacientes, por haber presentado cuadro clínico compatible con la enfermedad, que luego fueron confirmados con estudios complementarios, siendo compatible con reinfección por SARS-CoV-2. El tiempo promedio entre la prima infección y la reinfección de 210 días, con una desviación típica de 16,5 días. Por otra parte, los pacientes vacunados (210 días) en promedio se infectaron más rápido que los no vacunados (217 días), aunque la diferencia no fue significativa ( $p>0,05$ ).

De estos pacientes, ocho (n=8) (53,33 %) ya se habían colocado la 1ra dosis de la vacuna Sputnik V. El tiempo promedio entre la aplicación de la vacuna y la aparición de los síntomas fue de veintitrés (23) días. No se incluyó a la primera paciente porque los lapsos entre la vacunación y el inicio de los síntomas fue de apenas 6 días, tiempo en el cual se están empezando a elevar los niveles séricos de los anticuerpos neutralizantes (20). Para esta reinfección que ocurrió entre el 1ro de febrero y el 31 de mayo 2021, el 60 % reconoció haber estado en una reunión familiar ocho días antes del inicio del cuadro clínico, la cual coincidió con el 60 % que afirmó haber salido durante los asuetos de Carnaval (12 al 16 de febrero) cuando se decretó semana flexible (21) y de Semana Santa (27 de marzo al 04 de abril), a pesar de haberse decretado semana radical (22). La duración promedio del cuadro clínico fue de siete (n=7) días. para los pacientes con la primera dosis de la vacuna Sputnik y de once (n=11) días para los no vacunados (Cuadro 7). Ninguno requirió hospitalización.

Cuadro 7

Reinfección por COVID-19, Características epidemiológicas de la reinfección de la COVID-19. Caracas, Venezuela. 2020

Variables	N	%
<b>Mes de contagio</b>		
Febrero	3	20,00
Marzo	3	20,00
Abril	4	26,67
Mayo	5	33,33
<b>Lugar probable de contagio</b>		
Reunión familiar	7	46,67
Trabajo	5	33,33
No sabe	3	20,00
<b>Tipo de Contacto</b>		
Paciente COVID 19	3	20,00
Familiares/Vecinos con síntomas respiratorios	7	46,67
No sabe	5	33,33
		Duración del Cuadro clínico en pacientes vacunados 7 días
		En pacientes no vacunados 11 días

\*Fuente: Archivo de Historias Médicas. Elaboración propia.

Para la mejor comprensión de la evolución clínica, los casos se analizarán en base a la vacunación, como puede observarse en el Cuadro 8. El cuadro clínico entre los pacientes vacunados se caracterizó principalmente por la presencia de tos seca y rinorrea en todos los pacientes (100 %), fiebre, congestión nasal,

disnea, cefalea y odinofagia en el 87,5 %; dolor torácico en el 75 %, tos húmeda y escalofríos en el 62,5 % y en los no vacunados: tos seca, rinorrea, disnea, tos húmeda, dolor torácico en todos los casos (100 %), congestión nasal, escalofríos, odinofagia, cefalea, anosmia y ageusia en el 87,5 % de los casos.

En ambos grupos hubo un incremento de peso, con incremento consiguiente del índice de masa corporal, al compararlo con las medidas antropométricas durante la primo infección.

En el Cuadro 9, puede observarse los hallazgos al examen físico durante la reinfección entre los pacientes vacunados y no vacunados. No se observaron variaciones en cuanto a los signos vitales inter-grupos ni al compararlos con el primer episodio. En los vacunados, el elemento semiológico predominante fue la presencia de crepitantes, seguido de roncus y la congestión faríngea. En los no vacunados hubo un discreto predominio de la congestión faríngea sobre los roncus y crepitantes. En el grupo vacunado la fiebre solo duró tres días, y no excedió los 38,5°C, siempre vespertina, al contrario del grupo no vacunado que se presentó durante 5 días y alcanzó los 39°C. Las características de la rinorrea, tos húmeda, dolor torácico, escalofríos y cefalea fueron similares en ambos grupos ahora y cuando hubo el primer episodio.

Cuadro 8

Reinfección por COVID-19, según síntomas y vacunación de los pacientes con reinfección de la COVID-19. Caracas, Venezuela. 2021

Síntomas	Vacunados		No Vacunados	
	N	%	N	%
Fiebre	7	87,50	5	71,43
Tos Seca	8	100,00	7	100,00
Rinorrea	8	100,00	7	100,00
Congestión nasal	7	87,50	6	85,71
Dificultad respiratoria	7	87,50	7	100,00
Tos húmeda	5	62,50	7	100,00
Escalofríos	5	62,50	6	85,71
Astenia	6	75,00	7	100,00
Odinofagia	7	87,50	6	85,71
Dolor torácico	6	75,00	7	100,00
Cefalea	7	87,50	6	85,71
Anosmia	4	50,00	6	85,71
Ageusia	3	37,50	6	85,71

\*Fuente: Archivo de Historias Médicas. Elaboración propia.

Cuadro 9

Reinfección por COVID-19, hallazgos al examen físico en los casos de reinfección de la COVID-19. Caracas, Venezuela. 2021

Signos	Vacunados (n = 8)		No Vacunados (n = 7)	
	Promedio		Promedio	
Saturación A/A (%)	98 %		97 %	
Frecuencia cardíaca (ppm)	68		65	
Frecuencia respiratoria (rpm)	23		24	
Presión arterial (mmHg)	127/77		126/68	
Peso (kg)	76,8		77,1	
Talla (Mt)	1,61		1,62	
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	29,62		29,38	
	Si (%)	No (%)	Si (%)	No (%)
Aleteo nasal	0 (0,00)	8 (100,00)	0 (0,00)	7 (100,00)
Uso de músculos accesorios	0 (0,00)	8 (100,00)	0 (0,00)	7 (100,00)
Tiraje intercostal	0 (0,00)	8 (100,00)	0 (0,00)	7 (100,00)
Respiración paradójica	0 (0,00)	8 (100,00)	0 (0,00)	7 (100,00)
Roncus	2 (25,00)	6 (75,00)	4 (57,14)	3 (42,86)
Sibilantes	0 (0,00)	8 (100,00)	0 (0,00)	7 (100,00)
Crepitantes	5 (62,50)	3 (37,50)	4 (57,14)	3 (42,86)
Disminución de ruidos respiratorios	0 (0,00)	8 (100,00)	0 (0,00)	7 (100,00)
Congestión faríngea	3 (37,50)	5 (62,50)	5 (71,43)	2 (28,57)
Adenomegalias	0 (0,00)	8 (100,00)	0 (0,00)	7 (100,00)
Cianosis central /periférica	0 (0,00)	8 (100,00)	0 (0,00)	7 (100,00)
Edema miembros inferiores	0 (0,00)	8 (100,00)	0 (0,00)	7 (100,00)
Inyección conjuntival	0 (0,00)	8 (100,00)	0 (0,00)	7 (100,00)

\*Fuente: Archivo de Historias Médicas. Elaboración propia.

## REINFECCIÓN POR SARS-CoV-2 EN VENEZUELA

Desde el punto de vista de los exámenes de laboratorio, ambos grupos presentaron mayores elevaciones de la cuenta de glóbulos blancos,

linfopenia, e incremento de los marcadores de inflamación e incluso de la relación neutrófilo/linfocitos (Cuadro 10).

Cuadro 10

Reinfección por COVID-19, resultados de los exámenes de laboratorio y vacunación en casos de reinfección de la COVID-19. Caracas, Venezuela. 2020

Parámetros de laboratorio	Vacunados Resultado promedio	No Vacunados Resultado promedio	Valor de p
Leucocitos	10 927 x mm <sup>3</sup>	11 235 x mm <sup>3</sup>	0,435
Valor absoluto Neutrófilos	6 352 x mm <sup>3</sup>	7 320 x mm <sup>3</sup>	0,001
Valor absoluto Linfocitos	1 350 x mm <sup>3</sup>	1 163 x mm <sup>3</sup>	0,002
Relación Neutrófilo/linfocito	2,8	3,5	0,001
Hemoglobina (g/dL)	12,5	12,7	0,794
Hematocrito (%)	35	36	0,114
Plaquetas (μL)	176 000	183 000	0,001
VSG (mm/H)	20	25	0,001
Proteína C Reactiva (mg/L)	7,2	8,5	0,035
LDH (UI/l)	280	317	0,001
Dímero D (μg/L)	6,3	4,5	0,001
Ferritina (ng/mL)	562	482	0,003
SGOT (U/L)	35	38	0,001
SGTP (U/L)	40	41	0,808
Urea (mg/dL)	23	22	0,900
Creatinina (mg/dL)	1,2	1,1	0,269
Ag SARS-CoV-2	Positivo	Positivo	--
PCR (hisopado)	Positivo	Positivo	--
IgG	Positivo 8	Positivo 4	--
IgM	Positivo 6	Positivo 3	--
IgM/IgG	Positivo 7	Positivo 5	--

\*Fuente: Archivo de Historias Médicas. Elaboración propia.

El análisis inter grupo puso en evidencia que los incrementos de los parámetros hematológicos y reactantes de fase rápida fueron mayores en el grupo no vacunados, sugiriendo la presencia de un efecto protector de la vacuna (23).

### DISCUSIÓN

La pandemia de la enfermedad de Coronavirus 2019 (COVID-19) ha afectado a más de 240 millones de pacientes y ha causado más de 4,5 millones de muertes a nivel mundial al escribir

este informe, siendo la crisis sanitaria más difícil de este siglo (24). La inmunización activa para la prevención de enfermedades parece ser la solución más viable para frenar el impacto médico, económico y social de la pandemia (25). Esto plantea serias preocupaciones sobre si al declarar la fase de recuperación debe tenerse en cuenta las medidas de protección para la infección por COVID-19, y la importancia del seguimiento, especialmente en la población más vulnerable (24).

En esta serie de pacientes, se pusieron en evidencia: 1) la existencia de la reinfección por

el virus del SARS-CoV-2, 2) las consecuencias del incumplimiento de las medidas sanitarias, tanto a nivel público como individual, 3) el efecto protector de la vacuna y 4) la inutilidad de las pruebas serológicas como diagnóstico en etapa aguda de COVID-19.

De acuerdo con algunos estudios previos (26,27), existen pacientes con COVID-19 que se encontraron positivos de los resultados de la PCR-RT por segunda vez (normalmente) dentro de los 5-13 días siguientes al cese del aislamiento antes de la confirmación de reactivación o recaída (28-30), mientras que se encontró que algunos pacientes presentaban resultados positivos SAR-CoV-2 al menos 4 semanas del primer episodio de la infección, indicando la posibilidad de reinfección (31,32). En nuestra serie la reinfección, documentada con la reaparición del cuadro clínico, demostración de la presencia del material genético del virus (pruebas de RCP y antígenos), elevación de reactantes inflamatorios de fase aguda en ausencia de otro proceso infeccioso y presencia de nuevas lesiones radiológicas (radiografías y tomografías de tórax) ocurrieron seis meses después de la primo infección, cuando los Linfocitos T CD4+ específicos del SARS-CoV-2 y los Linfocitos T CD8+ disminuyeron con una vida media de 3 a 5 meses (33). Considerando que el comportamiento de la enfermedad fue leve, sus monocitos segregaron abundantes cantidades de IL-6, IL-8 e IL-1 $\beta$  que persistieron en niveles más bajos varias semanas después de la recuperación con normalización concomitante de la expresión CD69, PD-1 y TIM-3 y restauración de los números de células T CD8+ (34). Estuvieron expuestos a ambientes con alta carga viral, facilidades de difusión y sin medidas de protección individual. Aunque desconocemos si estos pacientes previamente eran seropositivos, la evidencia objetiva antes mencionada deja pocas dudas con relación al hecho de haberse vuelto a presentar un nuevo cuadro clínico similar al padecido varios meses atrás, sobre todo porque en ninguno de ellos estaban presentes síntomas sugestivos de COVID-19 prolongado o de secuelas de la enfermedad (34-38). Las recurrencias de COVID-19 deben diferenciarse de complicaciones secundarias como embolia pulmonar o súper infección (39) o persistencia de trazas de ARN viral que pueden detectarse

en muestras respiratorias hasta 6 semanas después del inicio de los síntomas en pacientes clínicamente curados (40).

En Venezuela, ha sido una observación reiterada, el que después de un periodo de amplia flexibilización, como fueron los periodos de Navidad (noviembre y diciembre 2020) carnaval (12 al 16 de febrero 2021) y en menor proporción Semana Santa (fue decretada semana radical 27 de marzo al 04 de abril 2021) (21,22,41), se incrementa el número de casos de COVID-19 (42-44), porque el grueso de la población deja de cumplir con las medidas de protección individual (uso de tapabocas, distanciamiento físico y lavado de manos), de forma similar a lo observado en otros países de Latinoamérica (45-48).

Las vacunas para prevenir la infección por el SARS-CoV-2 se consideran el enfoque más prometedor para frenar la pandemia y se están aplicando enérgicamente. A finales de 2020, varias vacunas estaban disponibles para su uso en diferentes partes del mundo, más de 40 vacunas candidatas estaban en ensayos con seres humanos y más de 150 estaban en ensayos preclínicos. La Organización Mundial de la Salud mantiene una lista actualizada de vacunas candidatas en fase de evaluación (49). Para el mes de febrero sólo estaba disponible en Venezuela la vacuna Sputnik V del laboratorio Gamaleya (50). Esta vacuna es del tipo vector viral (51), la cual tiene una eficacia de un 91,6 % (Figura 1) (54). Cabe destacar que eficacia en vacunología significa que en una población como la que se inscribió en los ensayos, con una tasa de ataque de COVID-19 acumulada durante un período de 3 meses de aproximadamente el 1 % sin una vacuna, se esperaría que aproximadamente el 0,09 % de las personas vacunadas se contagiaran. Los índices de eficacia no significan que el 91 % de las personas estén protegidas de la enfermedad con la vacuna, lo cual es un concepto erróneo generalizado (53).

Por otra parte, ha sido un hecho clínico demostrado que la vacuna evita que los pacientes desarrollen COVID-19 moderado a severo, severo y crítico cuando ya están vacunados. Un estudio realizado con la vacuna ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) desarrollada en la Universidad de Oxford y consiste en un vector adenoviral de chimpancé deficiente en replicación ChAdOx1,

## REINFECCIÓN POR SARS-CoV-2 EN VENEZUELA

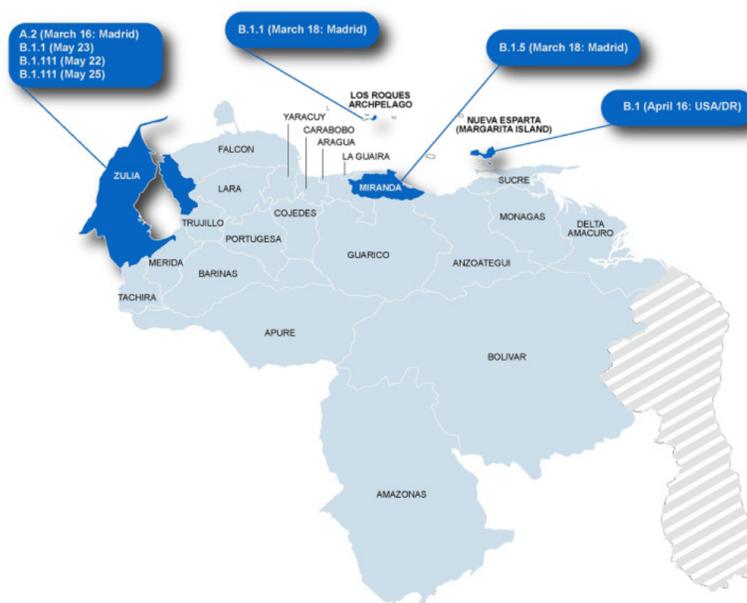


Figura 1. Linajes de SARS-CoV-2 aislados en Venezuela año 2020 según el sitio de recolección Fuente: Dra. Flor Pujol, 2021.

que contiene el antígeno de glicoproteína estructural de superficie SARS-CoV-2 (proteína de espiga; nCoV-19), cuyo objetivo primario fue El objetivo principal fue evaluar la eficacia de la vacuna ChAdOx1 nCoV-19 contra el COVID-19, encontró una eficacia vacunal significativa del 70 4 % después de dos dosis y protección del 64 1 % después de al menos una dosis estándar, contra la enfermedad sintomática, además de haber demostrado que es eficaz contra la enfermedad sintomática (55).

Sin embargo, los resultados anteriores fueron en personas que habían recibido una o dos dosis de la vacuna y luego contrajeron COVID-19. No hemos encontrado en la literatura reportes de pacientes que se hayan reinfectado, habiendo recibido una dosis de la vacuna contra COVID-19. En un estudio de 45 pacientes que se re infectaron, los hallazgos primarios en la observación de pacientes que desarrollaron dos episodios COVID-19 distintos fueron la gran similitud entre ambas presentaciones clínicas (56). Goussef y col. publicaron una serie de casos de 11 pacientes que presentaron recurrencia sintomática unas semanas/meses después de

la primera infección (57). En su estudio, estos autores también observaron que la presentación clínica de la enfermedad era bastante similar entre ambos episodios. Precisamente, informaron que los pacientes con disnea en el primer episodio desarrollaron disnea en su segundo episodio, que requirió oxigenoterapia (57). Además, encontraron que la duración de los síntomas era más corta en el segundo episodio en comparación con el primero, lo que puede corroborar nuestras observaciones. La coincidencia entre el primero y el segundo cuadro clínico no debería haber afectado funciones del olfato y el gusto auto reportado, sin embargo, el desarrollo de este síntoma sigue siendo impredecible, en nuestro caso, si se presentó esta coincidencia.

La reinfección evidenciada en este trabajo puede estar asociada al hecho que los pacientes se expusieron a la presencia de dos variantes que en cada momento circularon en el país, la variante alfa al principio de la pandemia en el 2020 y la variante gamma para el primer semestre del 2021, de acuerdo con las investigaciones de la Dra. Flor Pujol (Figuras 2) (58,59).

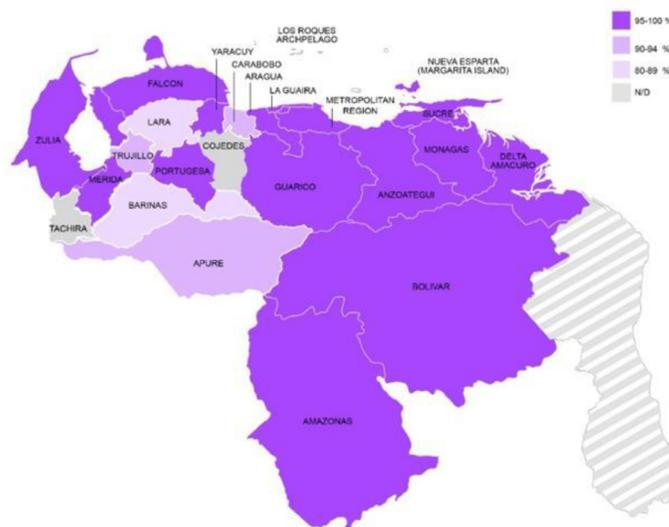


Figura 2. Variante gamma. Situación abril-mayo 2021 en Venezuela. Fuente: Dra. Flor Pujol, 2021 (59).

El haber estado expuesto a una variante no significó haber estado inmune para una segunda infección, bien sea por el tiempo transcurrido y/o por tratarse de una variante diferente.

#### REFERENCIAS

1. Townsend J, Hassler H, Wang Z, Miura S, Singh Jr, Kumar S, et al. The durability of immunity against reinfection by SARS-CoV-2: A comparative evolutionary study. *Lancet Microbe*. 2021;2(12):e666-e675.
2. Wajnberg A, Mansour M, Leven E, Bouvier NM, Patel G, Firpo-Betancourt A, et al. Humoral response and PCR positivity in patients with COVID-19 in the New York City region, USA: An observational study. *Lancet Microbe*. 2020;1(7):e283-e289.
3. Seow J, Graham C, Merrick B, Acors S, Pickering S, Steel KJ, et al. Longitudinal observation and decline of neutralizing antibody responses in the three months following SARS-CoV-2 infection in humans. *Nat Microbiol*. 2020;5:1598-1607.
4. Alshukairi AN, Khalid I, Ahmed WA, Dada AM, Bayumi DT, Malic LS, et al. Antibody response and disease severity in healthcare worker MERS survivors. *Emerg Infect Dis*. 2016;22:1113-1115.
5. Callow KA, Parry HF, Sergeant M, Tyrrell DA. The time course of the immune response to experimental coronavirus infection of man. *Epidemiol Infect*. 1990;105:435-446.
6. Wu L-P, Wang N-C, Chang Y-H, Tian X-Y, NA D-Y, Zhang L-Y, et al. Duration of antibody responses after severe acute respiratory syndrome. *Emerg Infect Dis*. 2007;13:1562-1564.
7. Huang AT, Garcia-Carreras B, Hitchings MDT, Yang B, Katzelnick LC, Rattigan SM, et al. A systematic review of antibody-mediated immunity to coronaviruses: Kinetics, correlates of protection, and association with severity. *Nat Commun*. 2020;11:4704.
8. Edridge AWD, Kaczorowska J, Hoste ACR, Bakker M, Klein M, Loens K, et al. Seasonal coronavirus protective immunity is short-lasting. *Nat Med*. 2020;26:1691-1693.
9. Goolsby EW, Bruggeman J, Ané C. Rphylopar: fast multivariate phylogenetic comparative methods for missing data and within-species variation. *Methods Ecol Evol*. 2017;8:22-27.
10. To KK-W, Hung IF-N, Ip JD, Chu AW-H, Chan W-M, Tam AR, et al. Coronavirus disease (COVID-19) re-infection by a phylogenetically distinct SARS-Coronavirus-2 strain confirmed by whole-genome sequencing. *Clin Infect Dis*. 2021;73(9):e2946-e2951.
11. Pilz S, Chakeri A, Ioannidis JP, Richter L, Theiler-Schwetz V, Trummer C, et al. SARS-CoV-2 re-infection

- risk in Austria. *Eur J Clin Invest.* 202;51:e13520.
12. Agarwal V, Venkatakrishnan AJ, Puranik A, Kirkup C, Lopez-Marquez A, Challener DW, et al. Long-term SARS-CoV-2 RNA shedding and its temporal association to IgG seropositivity. *Cell Death Discov.* 2020;6:138.
  13. Lu J, Peng J, Xiong Q, Liu Z, Lin H, Tan X, et al. Clinical, immunological and virological characterization of COVID-19 patients that test repositive for SARS-CoV-2 by RT-PCR. *EBio Med.* 2020;59:102960.
  14. Figuera M, Hernández M, Rios A, Villaroel H, Castro J, Carvallo M, et al. COVID-19: abordaje terapéutico y recomendaciones. Consenso de recomendaciones terapéuticas y generales para el abordaje médico en adultos con COVID-19, con base en la evidencia científica actualizada hasta el 30 de septiembre de 2020, para orientación de los profesionales de salud. *Bol Venez Infectol.* 2020;31(1):7-24.
  15. Wong HYF, Fong AH, Leung ST, Leung ST, Chin TW, Lo CSY, et al. Frequency and distribution of chest radiographic findings in patients positive for COVID-19. *Radiology.* 2020;296(2):E72-E78.
  16. Liu P, Tan XZ. 2019 Novel coronavirus (2019 n-CoV) pneumonia. *Radiology.* 2020;295(1):19.
  17. Hurst JW, Morris DC, Alexander RW. The use of the New York Heart Association's classification of cardiovascular disease as part of the patient's complete Problem List. *Clin Cardiol.* 1999;22(6):385-390.
  18. Basbus L, Lapidus MI, Martingano I, Puga MC, Pollan J. Neutrophil to lymphocyte ratio as a prognostic marker in COVID-19. *Medicina (BAires).* 2020;80(Suppl 3):31-36.
  19. Center of Diseases Control (CDC). [Internet] COVID-19. Prueba de detección de infecciones anteriores. [citado 10 Nov 2021] Disponible en: <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/testing/serology-overview.html>
  20. Ojeda R, Varese A, Sánchez L, González López MM. Sputnik V vaccine elicits seroconversion and neutralizing capacity to SARS-CoV-2 after a single dose. *Cells Report Med.* 2021;2(8):100359.
  21. El Diario. [Internet] ¿Habrà flexibilización amplia de la cuarentena en Carnaval? [citado 12 Nov 2021] Disponible en: <https://eldiario.com/2021/02/03/flexibilizacion-carnaval/>
  22. As.com. [Internet] Restricciones en Semana Santa en Venezuela: medidas, toque de queda, qué se puede hacer y qué no [citado 15 Nov 2021] Disponible en: [https://as.com/diarioas/2021/03/25/actualidad/1616707107\\_294817.html](https://as.com/diarioas/2021/03/25/actualidad/1616707107_294817.html)
  23. Glamson B, Brittain J, Kaura A. Assessing COVID-19 Vaccine Uptake and Effectiveness Through the North West London Vaccination Program: Retrospective Cohort Study. *JMIR Public Health Surveill.* 2021;7(9):e30010.
  24. Johns Hopkins University & Medicine. [Internet] Coronavirus Resource Center. [citado 20 Nov 2021] Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/>
  25. Lurie N, Saville M, Hatchett R, Halton J. Developing COVID-19 Vaccines at Pandemic Speed. *N Engl J Med.* 2020;382:1969-1973.
  26. 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;323:1502-1503.
  27. World Health Organization (WHO) [Internet] Criteria for Releasing COVID-19 Patients From Isolation. (2020). [citado 15 Nov 2021] Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/criteria-for-releasing-covid-19-patients-from-isolation>
  28. Gao Z, Xu Y, Guo Y, Xu D, Zhang L, Wang X, et al. A systematic review of re-detectable positive virus nucleic acid among COVID-19 patients in recovery phase. *Infect Genet Evolut.* 2020;85:104494. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104494>
  29. World Health Organization (WHO). [Internet] Criteria for Releasing COVID-19 Patients From Isolation. (2020). [citado 18 Nov 2021] Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/criteria-for-releasing-covid-19-patients-from-isolation>
  30. Zhang B, Liu S, Dong Y, Zhang L, Zhong Q, Zou Y, et al. Positive rectal swabs in young patients recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Infect.* 2020;81(2):e49-e52.
  31. Duggan NM, Ludy SM, Shannon BC, Reisner AT, Wilcox SR. Is novel coronavirus 2019 reinfection possible? Interpreting dynamic SARS-CoV-2 test results through a case report. *Am J Emerg Med.* 2020;39:256.e1-3.
  32. Chen D, Xu W, Lei Z, Huang Z, Liu J, Gao Z, et al. Recurrence of positive SARS-CoV-2 RNA in COVID-19: A case report. *Int J Infect Dis.* 2020;93:297-299.
  33. Dan JM, Mateus J, Kato Y, Hastie KM, Yu ED, Faliti CE, et al. Crotty Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science.* 2021;371(6529):eabf4063.
  34. Varchetta S, Mele D, Oliviero B, Mantovani S, Ludovisi S, Cerino A, et al. Unique immunological profile in patients with COVID-19. *Cell Mol Immunol.* 2021;18(3):604-612.
  35. Di Toro A, Bozzani A, Tavazzi G, Urtis M, Giuliani L, Pizzoccheri R, et al. Long COVID: long-term effects? *Eur Heart J Suppl.* 2021;23(Suppl E):E1-E5.
  36. Center of Diseases Control (CDC). [Internet] Post-COVID Conditions. [citado 10 Nov 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.html>

37. World Health Organization (WHO). [Internet] Episode #47 - Post COVID-19 condition- [citado 10 Nov 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/media-resources/science-in-5/episode-47---post-covid-19-condition?>
38. Taquet M, Dercon Q, Sierra L, Geddes JR, Husain M, Harrison PJ. Incidence, co-occurrence, and evolution of long-COVID features: A 6-month retrospective cohort study of 273 618 survivors of COVID-19. *PLoS Med.* 2021;18(9):e1003773.
39. Loconsole D, Passerini F, Palmieri VO, Centrone F, Sallustio A, Pugliese S. Recurrence of COVID-19 after recovery: A case report from Italy. *Infection.* 2020;48(6):965-967.
40. CoV-2: A preliminary study from 56 COVID-19 patients. *Clin Infect Dis.* 2020;71(16):2249-2251.
41. Los Angeles Time. [Internet]. Venezuela: Maduro flexibiliza la cuarentena en diciembre. [citado 10 Nov 2021]. Disponible en: <https://www.latimes.com/espanol/internacional/articulo/2020-11-22/venezuela-maduro-flexibiliza-la-cuarentena-en-diciembre>
42. BBC News. [Internet] Coronavirus en Venezuela | “Los hospitales están abarrotados”: la preocupación por la llegada del “peor momento de la pandemia” [citado 10 Nov 2021]. Disponible en: <https://www.bbc.com/mundo/noticias-america-latina-56516746>
43. Blog de la Patria. [Internet] COVID-19. Estadísticas Venezuela. [citado 10 Nov 2021] <https://covid19.patria.org.ve/estadisticas-venezuela/>
44. MPPS. [Internet] Venezuela entra en semana de cuarentena radical, consciente y voluntaria en batalla contra la COVID-19. [citado 20 Nov 2021]. Disponible en: <http://www.mpps.gob.ve/index.php/sala-de-prensa/notnac>
45. GOV-CO. [Internet]. Comportamiento del virus en Colombia. [citado 20 Nov 2021]. Disponible en: <https://coronaviruscolombia.gov.co/Covid19/estadisticas-covid-19/comportamiento-covid-19.html>
46. El Espectador. [Internet]. En Bogotá se redujo el uso del tapabocas de un 89 % a 64 % en las últimas semanas. [citado 19 Nov 2021]. Disponible en: <https://www.elespectador.com/bogota/en-bogota-se-redujo-el-uso-del-tapabocas-de-un-89-a-64-en-las-ultimas-semanas/>
47. Ruiz-Perez J, Barrera J. Análisis espacio-temporal del incumplimiento de normas legales sobre el confinamiento en Colombia por COVID-19. *LogosCyT.* 2020;12(3):20-32.
48. República de Panamá. Ministerio de Salud. [Internet] Informe Epidemiológico COVID-19. [citado 10 Nov 2021]. Disponible en: <http://www.minsa.gob.pa/destacado/coronavirus-covid-19>
49. World Health Organization (WHO). [Internet]. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines. [citado 20 Oct 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
50. MPPS. [Internet] mes de febrero sólo estaba disponible en Venezuela la vacuna Sputnik. [citado 10 Nov 2021]. Disponible en: <http://www.mpps.gob.ve/index.php/sala-de-prensa/notnac>
51. WHO. [Internet] Los distintos tipos de vacunas que existen. [citado 19 Nov 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/feature-stories/detail/the-race-for-a-covid-19-vaccine-explained>
52. Mena Roa M. ¿Qué tan eficaces son las vacunas contra la COVID-19? [Internet] [citado 10 Nov 2021]. Disponible en: <https://es.statista.com/grafico/23569/eficacia-estimada-de-los-candidatos-a-vacuna-en-la-prevencion-de-la-covid-19/>
53. Olliario P. What does 95 % COVID-19 vaccine efficacy really mean? *Lancet Infect Dis.* 2021;21(6):769.
54. Logunov DY, Dolzhevikova IV, Shcheblyakov DV, Tukhvatulin AI, Zubkova OV, Dzharullaeva AS, et al. Safety and efficacy of a rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet.* 2021;397(10275):671-681.
55. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: An interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet.* 2021;397(10269):99-111.
56. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Radulesco T, Michel J, Vaira LA, Le Bon SD, et al. Clinical features of patients who had two COVID-19 episodes: a European multicentre case series. *J Intern Med.* 2021;290(2):421-429.
57. 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):816-846.
58. Loureiro CL, Jaspe RC, D’Angelo P, Zambrano JL, Rodriguez L, Alarcon V, et al. SARS-CoV-2 genetic diversity in Venezuela: Predominance of D614G variants and analysis of one outbreak. *Plos One.* 2021;16(2):e0247196.
59. Pujol F. Virología y variantes del SARS-CoV-2, XIV Congreso Venezolano de Infectología Dra. Zenaida Castillo Simposio COVID-19, 2021. <https://www.youtube.com/watch?v=5q9f-PeRcs8>