



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCION DE PRESTACIONES MÉDICAS

COORDINACION DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA

**INCIDENCIA DE REINFECCIÓN POR SARS-CoV-2 Y SU ASOCIACIÓN CON  
FACTORES CLÍNICOS Y SOCIODEMOGRÁFICOS EN PACIENTES  
MAYORES DE 19 AÑOS DEL INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO  
SOCIAL.**

**TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN EPIDEMIOLOGÍA**

PRESENTA:

DRA. SUSANA ISABEL SUÁREZ DOMÍNGUEZ

ASESORES:

DRA. MARGOT GONZÁLEZ LEÓN

CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2023



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

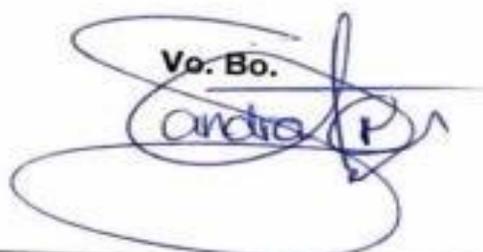
**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**Autorización de la Tesis**

Vo. Bo.  
andrea



---

**Dra. Blanca Sandra Ruiz Betancourt**  
**Profesora encargada del Curso de Especialización en Epidemiología**  
**Coordinación de Vigilancia Epidemiológica**

Vo. Bo.



---

**Dra. Margot González León**  
**Asesor metodológico**  
**Unidad de Planeación e Innovación en Salud**  
**Dirección de Prestaciones Médicas, IMSS.**

## Índice general

1. Resumen .....	1
2. Introducción .....	4
3. Marco teórico .....	6
4. Justificación .....	21
5. Planteamiento del problema.....	22
6. Hipótesis.....	24
7. Objetivos.....	25
8. Material y métodos.....	27
9. Aspectos éticos.....	44
10. Recursos físicos, humanos y financieros.....	45
11. Resultados.....	48
12. Discusión .....	54
13. Conclusión.....	64
14. Referencias bibliográficas.....	66
15. Anexos.....	72

## Índice de figuras

<a href="#">Figura 1</a> Diagrama de plausibilidad biológica .....	15
<a href="#">Figura 2</a> Diagrama causal .....	20
<a href="#">Figura 3</a> Diagrama de flujo.....	81
<a href="#">Figura 4</a> Mapa de tasa de Incidencia de reinfección por SARS-CoV-2 .....	82
<a href="#">Figura 5</a> Gráfico de edad y sexo.....	83
<a href="#">Figura 6</a> Probabilidad de Reinfección por SARS-CoV-2 según género.....	88
<a href="#">Figura 7</a> Probabilidad de Reinfección por SARS-CoV-2 según grupo de edad .....	89
<a href="#">Figura 8</a> Probabilidad de Reinfección por SARS-CoV-2 en trabajadores de la salud .....	90
<a href="#">Figura 9</a> Probabilidad de Reinfección por SARS-CoV-2 según antecedente de Asma .....	91
<a href="#">Figura 10</a> Probabilidad de Reinfección por SARS-CoV-2 según antecedente de DM2 .....	92
<a href="#">Figura 11</a> Probabilidad de Reinfección por SARS-CoV-2 según antecedente de ECV .....	93
<a href="#">Figura 12</a> Probabilidad de Reinfección por SARS-CoV-2 según antecedente de ERC .....	94

<a href="#">Figura 13</a> Probabilidad de Reinfeción por SARS-CoV-2 según antecedente de HAS .....	95
<a href="#">Figura 14</a> Probabilidad de Reinfeción por SARS-CoV-2 según antecedente de Obesidad.....	96
<a href="#">Figura 15</a> Probabilidad de Reinfeción por SARS-CoV-2 según antecedente de VIH .....	97
<a href="#">Figura 16</a> Probabilidad de Reinfeción por SARS-CoV-2 según antecedente de tabaquismo.....	98
<a href="#">Figura 17</a> Probabilidad de Reinfeción por SARS-CoV-2 según tipo de manejo...	99
<a href="#">Figura 18</a> Probabilidad de Reinfeción por SARS-CoV-2 según presencia de Neumonía .....	100
<a href="#">Figura 19</a> Probabilidad de Reinfeción por SARS-CoV-2 según requerimiento de ingreso a UCI .....	101
<a href="#">Figura 20</a> Probabilidad de Reinfeción por SARS-CoV-2 según requerimiento de intubación.....	102
<a href="#">Figura 21</a> Probabilidad de Reinfeción por SARS-CoV-2 según oleada epidémica .....	103
<a href="#">Figura 22</a> Curva epidémica por oleadas de casos .....	105

## Índice de tablas

<a href="#">Tabla 1.1</a> Características sociodemográficas .....	83
<a href="#">Tabla 1.2</a> Características clínicas.....	84
<a href="#">Tabla 2.1</a> Asociación entre variables sociodemográficas y reinfeción por SARS-CoV-2.....	86
<a href="#">Tabla 2.2</a> Asociación entre variables clínicas y reinfeción por SARS-CoV-2....	86
<a href="#">Tabla 2.3</a> Asociación entre oleadas epidémicas y reinfeción por SARS-CoV-288	
<a href="#">Tabla 3</a> Análisis multivariado entre variables clínicas y sociodemográficas con reinfeción por SARS-CoV-2.....	104
<a href="#">Tabla 4</a> Distribución de casos y tasa de incidencia de reinfeción según ola de primera infección.....	106

## 1. Resumen

**Título:** Incidencia de Reinfección por SARS-CoV-2 y su asociación con factores clínicos y sociodemográficos en pacientes mayores de 19 años del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Suárez-Domínguez Susana Isabel<sup>1</sup>, Ovalle-Luna Oscar David<sup>2</sup>, González-León Margot<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Residente de segundo año de la Coordinación de Vigilancia Epidemiológica, Adscripción: HGR1 Dr. Carlos MacGregor. <sup>2</sup>Medico epidemiólogo. Maestro en Gestión Directiva de Centros e Instituciones Hospitalarias. Área de adscripción: Coordinación de Vigilancia Epidemiológica, IMSS. <sup>3</sup>Medico epidemiólogo. Maestra en Ciencias de la Salud con Énfasis en Salud Pública. Área de adscripción: Unidad de Planeación e Innovación en Salud de la Dirección de Prestaciones Médicas, IMSS.

### **Marco teórico:**

La reinfección por SARS-CoV-2 es uno de los retos que se enfrentan como consecuencia de la actual pandemia por COVID-19. A nivel mundial se han reportado casos de reinfección por SARS-CoV-2 con una proporción de reinfección de entre el 3 y 31%; la mayoría de estos casos presentan comorbilidades como diabetes mellitus tipo, hipertensión arterial, obesidad; o algunos otros factores de riesgo como el tabaquismo y el ser trabajador de la salud.

En México, si bien aún no se ha reportado la incidencia de reinfección, si existe evidencia de la presentación de casos en la población mexicana en quienes están presentes padecimientos crónicos como hipertensión arterial, sobre peso y obesidad, siendo de gran relevancia el mencionar que la población mexicana tiene una alta prevalencia de comorbilidades según lo reportado por la ENSANUT 2018 para hipertensión arterial 18.4%, obesidad 35.3%, diabetes 10.3% y tabaquismo 17.9% que podrían hacerla población susceptible a la reinfección por SARS-CoV-2.

**Objetivo general:** Estimar la incidencia y el riesgo de reinfección por SARS-CoV-2 asociado a factores clínicos y sociodemográficos en pacientes mayores de 19 años atendidos en el Instituto Mexicano del Seguro Social.

**Material y métodos:** Estudio de cohorte retrospectiva, realizado mediante la utilización de base de datos nacional de las 35 Órganos de Operación Administrativa Desconcentradas (OOADS)

del Instituto Mexicano del Seguro Social, obtenida del censo nominal del Sistema de Notificación en Línea para la Vigilancia Epidemiológica (SINOLAVE). Se incluyeron pacientes registrados mayores de 19 años de ambos sexos atendidos en el IMSS que cumplieron con la definición operacional de infección (primer episodio de infección por SARS-CoV-2) y reinfección (segundo episodio de infección por SARS-CoV-2) confirmados mediante aislamiento viral en muestras de hisopado faríngeo y/o nasofaríngeo por el método por Reacción de Cadena de Polimerasa por Transcriptasa Reversa (RT-PCR) y/o reactividad a Prueba Rápida de Antígenos (PAR) según lo establecido en el Lineamiento Estandarizado para la Vigilancia Epidemiológica y por Laboratorio de la Enfermedad Respiratoria Viral, se excluyeron a pacientes embarazadas, pacientes asintomáticos y a aquellas defunciones ocurridas en la primera infección. Para este estudio se tomaron en cuenta los registros de entre 1 de marzo de 2020 al 26 de septiembre del 2022, a nivel nacional en el Instituto Mexicano del Seguro Social.

## **Resultados:**

Desde el inicio de la pandemia en el 2020 México hasta la semana epidemiológica 33 (26 de septiembre de 2022) la incidencia de reinfección fue de 16.2 por 100 mil persona- día (IC 95% 16.1-16.3).

El pertenecer al sexo femenino aumenta el riesgo de reinfección por SARS-CoV-2 con HR 1.45 (IC 95% 1.43-1.47)  $p < 0.001$ , dicha asociación permaneció aun en los modelos ajustados (HRa 1.35 IC 95% 1.34-1.37,  $p < 0.001$ ). el pertenecer al grupo de edad de 30 a 39 (HRa 1.12 IC 95% 1.10-1.14,  $p < 0.001$ ) o 40 a 49 años (HR 1.12 IC 95% 1.10-1.13,  $p < 0.001$  respectivamente) también se asoció de manera significativa con la reinfección.

Por su parte, el ser trabajador de la salud se asoció a la reinfección de manera significativa en todos los modelos (HRa 1.41 IC 95% 1.3-1.44,  $p < 0.001$ ). en cuanto a la Oleada epidémica el mayor riesgo de reinfección se encontró en la oleada 3ra y 4ta (HRa 2.14 IC 95% 2.08-2.19,  $p < 0.001$ ; HR 1.84 IC 95% 1.80-1.90,  $p < 0.001$ ).

Para la asociación de la reinfección por SARS-CoV-2 y los factores clínicos dentro de los antecedentes de padecimientos crónicos se encontró a la Hipertensión arterial con HRa 1.05 (IC 95% 1.02-1.07,  $p < 0.001$ ), por su parte para la Diabetes Mellitus en los resultados de este estudio se encontró como un factor protector (HR 0.94 IC 95% 0.92-0.97,  $p < 0.001$ ), Otros

antecedentes que se asociaron a la reinfección de manera significativa fue el antecedente de VIH ( HRa 1.33 IC<sub>95%</sub> 1.20-1.50, p<0.001), así como el asma ( HR 1.12 IC<sub>95%</sub> 1.1-1.17, p<0.001).

En cuanto al tipo de manejo, el manejo ambulatorio en la primera infección se asoció a un mayor riesgo de reinfección (HR 1.95 IC<sub>95%</sub> 1.89-2.03, p<0.001). dentro de las complicaciones en aquellos pacientes que requirieron hospitalización en la primera infección por SARS-CoV-2, se encontró como factor protector el requerimiento de intubación y el desarrollo de neumonía en el primer episodio de infección (HRa 0.82 IC<sub>95%</sub> 0.72-0.93, p 0.002; HRa 0.90 IC<sub>95%</sub> 0.85-0.93, p<0.001 respectivamente).

En cuanto a lo relacionado con la vacunación, para aquellos con esquema completo en quienes trascurrió el periodo de tiempo mínimo para que esta genere una respuesta inmunitaria se obtuvo (HR 9.60 IC<sub>95%</sub> 9.40-9.80, p<0.001), mientras que para aquellos sin esquema de vacunación o esquema incompleto sin inmunidad se encontró ( HRa 13.4 IC<sub>95%</sub> 12.4-14.4, p<0.001).

### **Conclusiones:**

En este estudio la incidencia de reinfección fue mayor a lo reportado por estudios previos, se encontró asociación en factores como el sexo femenino, pertenecer al grupo de edad de población laboralmente activa, el ser trabajador de la salud, así como la presencia de padecimientos crónicos como hipertensión, VIH o asma con un mayor riesgo de reinfectarse, corroborándose la asociación de estos factores descritos en otras investigaciones. Durante la actual pandemia por SARS-CoV-2 con el paso de las oleadas se ha ido conociendo y caracterizando la reinfección, de este estudio obtuvimos un panorama más amplio de la reinfección a nivel nacional en el IMSS, cuyo propósito fue informar a los diferentes niveles de los factores de riesgo identificados, a fin promover la prevención y control de los mismos, así como el fortalecimiento de la campaña nacional de vacunación y continuar con las medidas sanitarias establecidas como estrategia para mitigar la actual pandemia y su impacto.

Aunque ya se empieza a conocer del tema, valdría la pena la realización de otros estudios a fin conocer y retomar lo relacionado a la inmunidad por vacunación y la reinfección.

**Palabras clave: Reinfección, SARS-CoV-2, COVID-19, Enfermedades crónicas.**

## **2. Introducción.**

Durante el transcurso de la pandemia de COVID-19 que ha afectado gravemente a todo el mundo desde el primer aislamiento del SARS-CoV-2 de pacientes con enfermedades respiratorias graves en Wuhan, China, con la consiguiente propagación del virus a nivel mundial, generando su impacto en el ámbito político, social y económico de los países.

Al comienzo de la actual pandemia, se creía que, de manera similar a otros virus causantes de padecimientos respiratorios como la influenza, la infección por el virus SARS-CoV-2 induciría inmunidad duradera y que las reinfecciones serían poco probables. Sin embargo, durante el curso de la pandemia se han presentado cada vez más casos de reinfección en pacientes cuya previa infección no generó algún tipo de protección inmunológica capaz de prevenir una nueva infección por SARS-CoV-2, esta inmunidad humoral menguante ha planteado preocupaciones significativas al constituirse en un problema de salud pública que conlleva el riesgo de reinfección que perpetua la propagación del virus. En consecuencia, la protección de anticuerpos inducida por la vacuna a largo plazo y duradera contra la infección también se ha convertido en un desafío, ya que se han identificado casos de reinfección por SARS-CoV-2 en personas que contaban con esquema de vacunación completo. (1)

Otro de los retos que conlleva COVID-19 es la presentación de mutaciones, con el surgimiento de cepas capaces de generar escape inmunológico y por consiguiente el aumento de casos de reinfección por SARS-CoV-2. En México se han identificado 5 oleadas epidémicas en donde han predominado alguna de estas variantes de SARS-CoV-2.

De lo anterior surgen vacíos en el conocimiento por responder en lo respecta a la reinfección por SARS-CoV-2. En México, hasta el momento se desconoce la incidencia de las reinfecciones y por consiguiente el impacto en la población mexicana a lo largo de esta pandemia y las distintas oleadas por las que se ha trascendido, aún no está claro los factores que se asocian a un mayor riesgo de reinfección por SARS-CoV-2 en la población mexicana, sin embargo, dentro de los casos de reinfección que se han reportado se encuentra la presencia de comorbilidades, que en México se reportan con una alta prevalencia como lo es la Obesidad, la Hipertensión Arterial, la Diabetes Mellitus, entre otras.

Derivado de lo anterior, la presente investigación corresponde a un estudio de cohorte retrospectiva realizado en el IMSS con un seguimiento de marzo 2020 a septiembre 2022 de todos los pacientes atendidos con diagnóstico de primera infección y reinfección por SARS-CoV-2 confirmado por prueba rápida o PCR registrados en el Sistema de Notificación en Línea para la Vigilancia Epidemiológica de Influenza(SINOLAVE), tomando en cuenta para fines de este trabajo la definición de reinfección según lo establecido por el Lineamiento Estandarizado para la Vigilancia Epidemiológica y por Laboratorio de la Enfermedad Respiratoria Viral en su actualización más reciente, como toda persona con resultado positivo a SARS-CoV-2, que después de un periodo  $\geq 45$  días de haber presentado la primera infección, inicie con sintomatología y el resultado de la prueba en este segundo episodio, sea positivo a SARS-CoV-2, esto con el objetivo de estimar la incidencia de reinfección a nivel nacional en el IMSS, así como los factores sociodemográficos y clínicos que se asociaron a su aparición en las personas que solicitaron atención médica en esta institución, a fin de esclarecer el impacto de la reinfección en el IMSS y la identificación oportuna de los factores de riesgo asociados a su aparición.

Los resultados de esta investigación serán informados a los tomadores de decisiones en la Dirección de Prestaciones Médicas y Económicas para su conocimiento.

### **3. Marco teórico.**

COVID-19 se define como una enfermedad infecciosa causada por el virus SARS-CoV-2, virus que fue identificado por primera vez el 31 de diciembre de 2019 en la Ciudad de Wuhan, en la provincia de Hubei, China. La epidemia por SARS-CoV-2 evolucionó rápidamente, afectando a otras partes de China y otros países, por lo que el 30 de enero de 2020 fue declarado una Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional (ESPII). (2,3) En México se notificó el primer caso confirmado el 27 de febrero 2020, dando comienzo a la fase 1, el 18 de marzo se notificó la primera defunción a causa de COVID-19. Para el 23 de marzo de 2020 inició la Fase 2 por la transmisión local del virus y comenzó la Jornada Nacional de Sana Distancia. El primero de abril se declara fase de emergencia, y el 21 de abril inicia la Fase 3 de transmisión comunitaria. (4)

A lo largo de la pandemia se han presentado cinco oleadas epidémicas en las que se ha registrado un número creciente de personas enfermas por COVID-19, caracterizándose por el predominio de alguna de las cepas circulantes de SARS-CoV-2, siendo las cepas predominantes en la 3ra, 4ta y 5ta ola Delta y Ómicron respectivamente, la circulación variante de estas cepas ha favorecido la presencia de reinfección por SARS-CoV-2.(5)

#### **Definiciones.**

La reinfección por SARS-CoV-2 se define según lo establecido en el Lineamiento Estandarizado para la Vigilancia Epidemiológica y por Laboratorio de la Enfermedad Respiratoria Viral (actualización más reciente enero 2022), como toda persona con resultado positivo a SARS-CoV-2, que después de un periodo  $\geq 45$  días de haber presentado la primera infección, inicie con sintomatología y el resultado de la prueba en este segundo episodio, sea positivo a SARS-CoV-2.(3)

En cuanto a la definición de la reinfección, según la OMS se considera:

Caso sospechoso de reinfección por el virus SARS-CoV-2

A toda persona sintomática o asintomática con resultado positivo para SARS-CoV-2, después de un periodo  $\geq 90$  días posterior a la primera infección por SARS-CoV-2, en la cual se ha descartado la excreción prolongada del SARS CoV-2 o del ARN del virus y la infección por otro

agente o bien a toda persona con sintomatología compatible con COVID-19, con resultados positivos en la prueba para SARS-CoV-2, después de un periodo  $\geq$  45 días posterior a la primera infección por SARS-CoV-2, en la cual se ha descartado la excreción prolongada del SARS-CoV-2 o del ARN del virus y la infección por otro agente.

Caso confirmado de reinfección por el virus SARS-CoV-2:

Caso sospechoso de reinfección por SARS-CoV-2 en el que se cumplen los siguientes criterios:

Epidemiológicos:

Existencia de un tiempo en el cual el caso no presentó síntomas de la infección primaria por SARS-CoV-2 o bien la existencia de un tiempo en el cual el caso no excretó el SARS-CoV-2 o el ARN viral o la existencia de prueba de laboratorio negativa para el SARS-CoV-2 o el ARN viral.

De laboratorio:

La secuenciación genómica completa del SARS-CoV-2 de la muestra primaria y de la muestra secundaria, indica que pertenecen a diferentes clados genéticos o linajes, independientemente del número de variaciones de un solo nucleótido (SNV, por sus siglas en inglés). Se espera que el virus mute aproximadamente dos SNV por mes o bien los datos de la secuenciación genómica completa muestran que el número de SNV entre las infecciones por el SARS-CoV-2, incluidas las diferencias en las variantes minoritarias de alta confianza, se correlacionan con la probabilidad de que los diferentes episodios sean causados por diferentes linajes virales.(6)

Dentro de las definiciones operacionales establecidas por el Lineamiento Estandarizado Para la Vigilancia Epidemiológica y por Laboratorio de la Enfermedad Respiratoria Viral(actualización más reciente enero de 2022) se define como caso de Infección Respiratoria Aguda Grave (IRAG): A toda persona que cumpla con la definición de caso sospechoso de Enfermedad Respiratoria Viral y con presencia de alguno de los siguientes datos de gravedad: disnea, dolor torácico o desaturación.

Como caso confirmado por laboratorio a toda persona que cumpla con la definición operacional de caso sospechoso y que cuente con diagnóstico confirmado por laboratorio cuyas muestras

hayan sido procesadas por la Red Nacional de Laboratorios de Salud Pública u otro laboratorio con registro en el informe de prueba el estuche comercial utilizado para el procesamiento.(3)

Si bien existe variabilidad en cuanto a las definiciones de la reinfección por SARS-CoV-2, en México se toma en cuenta la establecida en el Lineamiento Estandarizado para la Vigilancia Epidemiológica y por Laboratorio de la Enfermedad Respiratoria Viral (actualización más reciente enero de 2022).

### **Panorama Epidemiológico.**

En cuanto a la reinfección por SARS-CoV-2 se han reportado casos en diversos países, dentro de los cuales la frecuencia de reinfección ha oscilado de entre 3 y 31%.(7) En México, si bien aún no se ha reportado la incidencia de reinfección, si existe evidencia de la presentación de casos en la población mexicana, se han reportado casos de reinfección por SARS-CoV-2 en la población en general y en trabajadores de la salud, siendo de relevancia el reporte de sintomatología más grave en los casos de reinfección, aunque la información aún es muy limitada(8).

A nivel institucional, se realizado algunos trabajos preliminares, reportándose una frecuencia de reinfección de 0.28%.(9)

### **Caracterización de SARS-CoV-2 y reinfección.**

El SARS-CoV-2 se ha clasificado dentro del género *Betacoronavirus* (subgénero Sarbecovirus), correspondiente a la familia *Coronaviridae*.

El SARS-CoV-2 es el séptimo de los coronavirus identificados como infectivos para el ser humano (HCoV). Cuatro de estos virus, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-HKU1y HCoV-OC43, son endémicos, estacionales y suelen provocar cuadros respiratorios leves. Los otros dos virus, de origen zoonótico y más virulentos, son el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) y el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo de tipo 1 (SARS CoV-1).(10) En el pasado se ha documentado reinfecciones con otros coronavirus, así como con otro *Beta coronavirus* (hCoV-OC43) por lo cual, la ocurrencia de reinfecciones por SARS-CoV-2 no se puede descartar. De hecho, en los últimos meses se ha documentado casos de reinfección por SARS-CoV-2 a nivel mundial. Con la información disponible a la fecha, no existe

evidencia suficiente de que las personas que se han recuperado de la infección por SARS-CoV-2 generen anticuerpos neutralizantes que las puedan proteger de una reinfección.(6,7)

Desde su descripción genómico SARS-CoV-2 se ha dividido en grupos o clados genéticos, identificándose a nivel mundial desde el inicio de su aparición hasta el 13 de abril del 2021 más de 1,086,614 secuenciaciones genómicas completas a través de bases de datos de acceso público. Hasta el 13 de abril de 2021, 38 países y territorios de las Américas han publicado en la plataforma GISAID 187.705 genomas del SARS-CoV-2, recolectados entre febrero 2020 y abril.(8)

Dentro de los mecanismos fisiopatológicos y de respuesta inmune, la infección por SARS-CoV-2 genera inmunidad tanto humoral como celular; sin embargo, la respuesta protectora sobre la reinfección por SARS-CoV-2 aún es incierta. Un rebote inflamatorio desencadenado por una respuesta inmune inapropiada podría ser una explicación alternativa para la recurrencia de los síntomas clínicos. Se han identificado tres mecanismos principales en la reinfección, en los que la respuesta inmunitaria puede ser ineficaz, específica de la cepa infectante o de corta duración. Sin embargo, se ha demostrado que el SARS-CoV-2 desarrolla "mutantes de escape" o alteraciones en el epítipo de la proteína S que contribuyen al tropismo del huésped y la virulencia viral. La inmunidad y los posibles resultados contra una primera infección por SARS-CoV-2 y la posterior reinfección se obtienen mediante la inmunidad que protege completamente contra la infección; inmunidad parcial o protectora que reduce la incidencia, la gravedad de la enfermedad y/o la contagiosidad; sin inmunidad; o incluso mejorar la inmunidad que contribuye a empeorar la gravedad de la enfermedad. Los factores inmunosupresores, como los fármacos o las condiciones patológicas, podrían contribuir a alterar la eliminación viral y favorecer la reactivación y reinfección del SARS-CoV-2. (11–13)

Hay 3 mecanismos principales de reinfección; la respuesta inmune puede ser ineficaz, específica de la cepa o de corta duración. Los anticuerpos monoclonales formados contra el virus SARS-CoV-2 se dirigen al componente de glicoproteína Spike (S), el dominio de unión al receptor del virus SARS-CoV-2, sin embargo, Se ha demostrado que desarrolla "mutantes de escape", o alteraciones, en el epítipo de la proteína S que contribuyen al tropismo del hospedador y la virulencia viral.(10)

Se ha evaluado el riesgo de reinfección por SARS-CoV-2 en un entorno de reexposición intensa, encontrándose que la mediana de tiempo entre la primera infección y la reinfección fue de 64,5 días (rango: 45-129 días), alrededor del 42.6% fueron diagnosticados en un centro de salud que sugirió la presencia de síntomas, mientras que el 57,4% se identificaron de manera incidental a través de campañas de prueba o rastreo de contactos. El riesgo de reinfección se estimó en 0,02% (IC del 95%: 0,01-0,02%) y la tasa de incidencia de reinfección en 0,36 (IC del 95%: 0,28-0,47) en cada 10.000 personas-semana.(11)

En algunos estudios se han realizado la secuenciación del genoma completo en paciente con reinfección por COVID-19. El segundo episodio de infección asintomática ocurrió 142 días después del primer episodio sintomático en un paciente aparentemente inmunocompetente, perteneciendo los genomas virales del primer y segundo episodios a diferentes clados / linajes. (12)

Se ha señalado que existen variaciones importantes en la proteína S de SARS-CoV-2 en las posiciones 360, 479 y 487 y que al alterar 1-2 aminoácidos en esas posiciones, los anticuerpos neutralizantes previamente eficaces contra el SARS-CoV-2 condujeron a una reducción del 20-50% en la capacidad de unión. Esto podría significar que los pacientes que padecieron COVID-19 presentan únicamente 50% resistencia a la reinfección por SARS-CoV-2 incluso después de mutaciones.(13)

Otro componente de la posibilidad de reinfección depende de la duración de la respuesta inmune del cuerpo. En un estudio realizado se encontró que el mecanismo por el cual se inocularon 2 grupos de ratones con una especie de coronavirus murino influyó en la duración de la resistencia conferida, a pesar de que ambos grupos tenían respuestas de anticuerpos similares. Se ha demostrado que la presencia de células T CD4 + y células T CD8 + de memoria, que producen citocinas efectoras e IFN- $\gamma$ , es vital para brindar protección contra el coronavirus, por lo que las inmunoglobulinas no son realmente suficientes para conferir inmunidad a largo plazo al coronavirus.(10)

En una revisión sistemática realizada en busca de la evidencia sobre la respuesta inmune después de la infección por SARS-CoV-2 y la tasa de reinfección donde se incluyeron estudios sobre el SARS CoV y el MERS CoV para resumir la duración a largo plazo de la respuesta

inmune después de las infecciones por coronavirus, se encontró que la tasa de detección de IgM osciló entre el 11% y el 71% en la etapa temprana de infección (1-7 días después del inicio del síntoma), entre el 36% y el 87% en la etapa intermedia (8-14 días), y entre el 56% y el 97% después de 14 días. La tasa de detección de IgG osciló entre el 4% y el 57% en la etapa inicial, entre el 54% y el 88% en la etapa intermedia, y entre el 91% y el 100% después de 14 días. El tiempo medio para la detección de anticuerpos después de la aparición de los síntomas osciló entre 5 a 17 día para IgM y a partir de 6 días a 14 días para IgG. En cuanto a la duración de la respuesta inmune el seguimiento máximo fue de entre 60 y 65 días, por lo tanto, también se recuperaron estudios que investigaron la duración a largo plazo de las respuestas inmunes al SARS-CoV y MERS-CoV. Todos los pacientes dieron positivo para IgG al final del seguimiento, incluidos 24 pacientes que fueron seguidos durante más de 7 semanas en tres estudios. En cuanto a la duración de la respuesta inmune por SARS-CoV encontraron que los anticuerpos IgM específicos del SARS-CoV generalmente comienzan a disminuir 2-3 semanas después de la aparición de los síntomas y había desaparecido entre 3 y 12 meses después de la infección. En general, la respuesta IgG específica del SARS-CoV se mantiene durante 1-2 años y disminuye a partir de entonces, para MERS-CoV se reportó una rigurosa respuesta de anticuerpos en todos los sobrevivientes que tenían enfermedad grave, pero no en sobrevivientes de enfermedades leves. (14)

En cuanto a la respuesta inmune y la gravedad inicial de la infección por SARS-CoV-2 ocho estudios notificaron una respuesta de anticuerpos significativamente más fuerte (mayores títulos de anticuerpos) en casos graves en comparación con casos leves mientras que seis no reportaron ninguna relación o una relación inversa. Respecto a la asociación entre los recuentos de linfocitos (CD4+ y CD8+ subconjuntos) y la gravedad de la infección en dos estudios se informó que el recuento de las células T CD4+ y CD8+ se asociaron significativamente de manera inversa con la gravedad de la enfermedad; cuanto más grave era la enfermedad, más baja era el recuento de células T CD4+ y CD8+, mientras que en dos estudios más encontraron que los casos leves o moderados eran significativamente más propensos a volver a presentarse con ARN detectable por RT-PCR en comparación con casos graves.(15) En estos estudios, la proporción de reinfección osciló entre el 3% (2/62 casos) al 31% (4/13 casos), con la cohorte más grande reportando una proporción de reinfección del 17% (IC del 95%: 13%-20%; n =

69/414 casos), la mayoría de los casos tenían ARN detectable dentro de 5-25 días después de la primera prueba negativa. (16)

De tal forma que la inmunidad y los resultados potenciales frente a una primera infección por SARS-CoV-2 y la consecuente reinfección está dada por la inmunidad esterilizante que protege completamente contra la infección; inmunidad parcial o protectora que reduce a incidencia, gravedad de la enfermedad y / o contagio; sin inmunidad; o incluso mejorar la inmunidad que en realidad contribuye a empeorar la gravedad de la enfermedad.(17)

Dentro de la inmunidad que puede conferir protección frente a una reinfección por SARS-CoV-2, toma importancia la vacunación contra SARS-CoV-2, iniciando su aplicación en México el 24 de diciembre del 2020, siendo aprobadas cada vez un mayor número de las vacunas disponibles para su aplicación en el país, siendo los convenios actuales con las farmacéuticas Pfizer-BioNTech, Cansino, COVAX, AstraZeneca, Sputnik V, Sinovac, Janssen y Moderna, siendo limitada aún la evidencia de la inmunidad y su efectividad por vacunación, comenzando a cobrar importancia la aplicación de refuerzos vacunales a fin de aumentar la inmunidad otorgada por la vacunación contra SARS-CoV-2.(18)

### **Factores de riesgo para reinfección.**

En cuanto a los factores de riesgo relacionados a la reinfección por SARS-CoV-2 no se ha investigado hasta el momento y la literatura es en realidad escasa, probablemente estén en relación con los principales factores de riesgo que predisponen a la primoinfección por su asociación a las alteraciones inmunitarias que conllevan a susceptibilidad del huésped a la infección.

La obesidad los cambios inmunológicos que se producen en la obesidad afectan tanto a la inmunidad humoral, sobre todo a la secreción de anticuerpos, como a la inmunidad celular, especialmente al recuento de leucocitos y subpoblaciones linfocitarias y a la proliferación de linfocitos en respuesta a mitógenos.

En la actualidad se sabe que el tejido adiposo, además de su función de almacenamiento de reservas energéticas en forma de triglicéridos, tiene importantes funciones como órgano endocrino, productor de diversas hormonas y otras moléculas de señalización. Algunas de

dichas moléculas secretadas por el tejido adiposo, como la leptina, están activamente implicadas en la homeostasis energética y en la regulación de la función inmune. la leptina parece constituir un punto de unión entre la respuesta proinflamatoria Th1, el estado nutricional y el balance energético. Así, existen datos que indican que estimula la proliferación y activación de células mononucleares periféricas, estimula la producción de citocinas proinflamatorias (IL-6, TNF- $\alpha$ ) por los monocitos circulantes, potencia la activación de linfocitos a agentes mitógenos como fitohemaglutinina o concanavalina A, inhibe la producción de linfocitos T de memoria, aumenta la producción de linfocitos B, y estimula la producción de citocinas tipo Th1 (IL-2, IFN- $\gamma$ ) por los linfocitos, por lo que la obesidad se considera un proceso proinflamatorio. la forma más común de obesidad humana, caracterizada por una hiperleptinemia que origina una resistencia a la leptina a nivel central y periférico, se asocia con una incidencia aumentada de infecciones. En este contexto, la desensibilización del receptor de leptina es percibida por las células T como un estado de deficiencia de leptina, lo que conduce a una disfunción del sistema inmune similar a la producida por la malnutrición y el déficit congénito de leptina.(19) En México la prevalencia de obesidad en la población para el 2018 fue de 35.3%.(20)

En cuanto a la hipertensión arterial produce un estado proinflamatorio, en un estudio realizado se encontró que el 48% de las personas hipertensas presentan alteraciones en la inmunidad innata y el 21% en la inmunidad humoral, siendo la hipertensión arterial un problema de salud pública con una prevalencia para el 2018 en México según la ENSANUT de 18.4%.(20) dentro de los mecanismos que intervienen se asocia a una mayor inflamación sistémica crónica y esto sitúa al paciente hipertenso en un nivel más alto en su estado inflamatorio, y el virus inicia su inmensa actividad inmuno inflamatoria con una persona más vulnerable, esto conlleva a su vez a disfunción endotelial, que se caracteriza fundamentalmente por el desequilibrio en la producción de sustancias con acciones vasoconstrictoras y vasodilatadoras, , lo cual lleva a un estado de disfunción hemodinámica de intensidad variable. Otro de los mecanismo que cobra importancia el sistema renina-angiotensina-aldosterona, que está compuesto por péptidos y enzimas que conducen a la síntesis de la angiotensina II, cuyos efectos están mediados por la acción de los receptores AT1 y AT2 e intervienen en el control de la función cardiovascular y del equilibrio hemodinámico, teniendo relación estrecha con el virus SARS-CoV-2, que utiliza la ECA 2 como receptor para entrar en las células que se encuentran en el endotelio vascular y el tejido cardiaco e infectarlas. Cabe señalar que la infección por el virus SARS-CoV-2 utiliza como

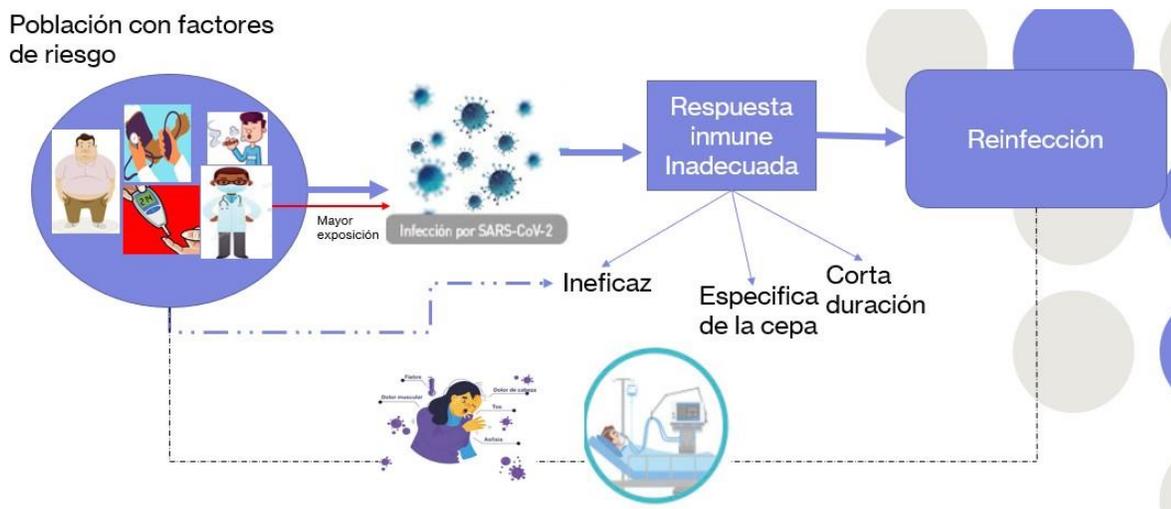
elemento receptor la proteína de superficie de las células enzima convertidora de angiotensina (ECA) clave en el complejo sistema que regula la presión sanguínea y la utiliza para infectar células.(21)

Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) siendo también una enfermedad proinflamatoria, con el consecuente daño macro y microvascular, así mismo con alteraciones inmunológicas. La DM cursa con inflamación crónica que genera desequilibrio metabólico, daño micro y macrovascular, así como alteración de la respuesta inmunológica que puede intervenir de forma negativa al cursar con infecciones respiratorias virales. Ciertas enfermedades infecciosas tienen mayor frecuencia y severidad en pacientes con diabetes mellitus, lo cual incrementa sustancialmente las tasas de morbimortalidad. La DM incrementa el riesgo para bacteremia nosocomial adquirida en la comunidad. La mayor incidencia de infecciones en diabéticos está ocasionada por la hiperglucemia concomitante, lo cual ocasiona una disfunción inmunológica caracterizada por alteraciones de la función de los neutrófilos, actividad antioxidante e inmunidad humoral disminuida. Otras complicaciones son micro y macroangiopatía, neuropatía, trastornos en la motilidad urinaria y gastrointestinal, los cuales en conjunto contribuyen a la patogenia de los procesos infecciosos en estos pacientes. Actualmente se piensa que el involucro de productos finales de la glucosilación avanzada está asociado a inactivación de componentes inmunitarios, contribuyendo a una mayor vulnerabilidad frente a infecciones. Según lo reportado por la ENSANUT 2018 México tiene una prevalencia de diabetes de 10.3%.(20,22)

El tabaquismo, tanto la exposición activa o pasiva a humo de tabaco ocasiona los siguientes cambios morfológicos en el pulmón: inflamación y fibrosis peribronquiolar, alteración de la estructura y función del epitelio alveolar, engrosamiento de la íntima vascular y destrucción de alvéolos. Las alteraciones funcionales asociadas al tabaquismo incluyen la disminución del aclaramiento mucociliar de sustancias inhaladas, favorece la adherencia de microorganismos a la mucosa respiratoria y cambios en la permeabilidad alveolocapilar secundario al aumento en el número y actividad de las células inflamatorias en el pulmón. El tabaquismo afecta la morfología y función de las células inflamatorias del pulmón. En los fumadores, los macrófagos alveolares son más grandes y presentan cambios en su superficie e inclusiones citoplasmáticas que pueden deteriorar su capacidad de presentación de antígeno, se ha observado un aumento,

relacionado con la dosis, en la concentración de citoquinas proinflamatorias (IL-1 $\beta$  e IL-8), y la respuesta de citoquinas de los macrófagos a variados estímulos puede estar alterada. La exposición prolongada a humo de tabaco activa y pasiva aumenta el riesgo de infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, tales como el resfrío común, otitis media, infecciones por virus influenza y respiratorio sincicial, bronquitis, neumonías y otras infecciones bacterianas graves (infección neumocócica invasiva y meningococcemia).(23) Lo que explica la plausibilidad biológica entre las condiciones de un huésped susceptible y la reinfección por SARS-CoV-2 con una consecuente respuesta inmunitaria inadecuada que puede conllevar a una reinfección con severidad mayor.(17) Según lo reportado por la ENSANUT 2018 la prevalencia de tabaquismo fue de 17.9%.(20)

En cuanto a los trabajadores de la salud la relación estudiada de todos estos factores de riesgo con las alteraciones que causan en el sistema inmunitario, con el consiguiente debilitamiento de este nos podría explicar la posible relación de estos factores de riesgo y la reinfección por SARS-CoV-2.



**Figura 1.** Diagrama de plausibilidad biológica entre las variables independientes (hipertensión arterial, diabetes mellitus, tabaquismo, ser trabajador de la salud, requerimiento de hospitalización en la primera infección y la gravedad del cuadro clínico) y reinfección por SARS-CoV-2.

## Antecedentes.

Dos Santos L, *et al.* En el estudio de casos y controles cuyo objetivo fue abordar el riesgo de reinfección por SARS-CoV-2, se encontró que el riesgo de reinfección en trabajadores de la salud fue OR 36.4 (IC 95% 9.67 – 137.20), en donde el 78% eran mujeres OR 1.7 (IC 95% 0.02 - 0.53). y presentaban comorbilidades como hipertensión arterial sistémica, diabetes y obesidad OR 2.2 (IC95% 0.91 – 5.21), dentro de sus limitaciones resalta no se estableció de manera precisa el criterio en cuanto a días para considerar reinfección. Además de incluir diferentes criterios como la reaparición de sintomatología en quienes no negativizaron entre los dos episodios.(24) El ser trabajador de la salud aporta al gradiente biológico en relación con la reinfección, ya que el personal médico se encuentra en mayor exposición al virus y a mayor carga viral en la atención de pacientes con COVID-19.

Por su parte, Luo L, *et al.* En el estudio de cohorte que realizaron cuyo objetivo fue Identificar la tasa de incidencia y los factores de riesgo para el evento de reinfección y las características clínicas de los pacientes, se encontró dentro de los resultados una tasa de reinfección (21,1%; IC 95%, 18,2–24,0). La reinfección fue en una edad mediana de 38,0 años) ( $p = 0,001$ ), tenían gravedad asintomática (OR, 4,36; IC del 95%, 1,47–12,95. Se encontró la presencia de comorbilidades con un OR12.3 (IC 95% 7.1-17.5)  $p=0.003$ . Dentro de sus limitaciones resalta que se realizó en pocos sujetos, los pacientes de alta fueron puestos bajo cuarentena centralizada y observación médica, la infectividad de los pacientes positivos que se sometieron a la prueba podría subestimarse, además de que no se estableció un criterio en cuanto a tiempo para considerar reinfección y que las comorbilidades no se evaluaron por separado, el tamaño de la muestra fue pequeño, por lo que puede que las características observadas no sean generalizables.(25)

Zheng J, *et al.* En el estudio de cohorte realizado el 31 agosto 2020 con el objetivo de Identificar los factores de riesgo para reinfección en pacientes dados de alta se encontró reinfección en el 10% , en donde los pacientes ancianos ( $\geq 60$  años) eran más probables que fueran sintomáticos comparados a los pacientes más jóvenes 87.5%  $p = 0,001$  en la readmisión hospitalaria se encontró con mayor frecuencia el historial de fumar en 3.7%  $P= 0.332$ , la presencia de un cuadro moderado en 1er episodio OR 0.72 (IC 95% 0.19–2.69), así como la presencia de comorbilidades como diabetes OR 0.39 (IC95% 0.05–3.03), hipertensión OR 1.35 (IC 95%

0.52–3.54) y otras comorbilidades OR 0.91 (IC 95% 0.38-2.17). dentro de las principales limitaciones destaca que este estudio fue realizado en un solo hospital, incluyendo pacientes con características diversas que también pudieran estar implicados en la reinfección.(26)

Piri S, *et al.* En la revisión sistemática de enero 2021 con el objetivo de abordar el riesgo de reinfección por SARS-CoV-2, se incluyeron como reinfección a aquellos estudios en los que se documentó la negativización en el primer episodio de infección por SARS-CoV-2 así como la mejoría clínica y la documentación del segundo episodio de infección por SARS-CoV-2 mediante RT-PCR positiva, también se incluyó a aquellos estudios en los que los pacientes permanecieron positivos por más de dos semanas pero en quienes se documentó una reaparición de sintomatología clínica. La tasa de reinfección se ha reportado entre 2.3% y 21.4% en estudios de cohortes, dentro de una media de 20 (rango 1-140 días) posterior a el cumplimiento de criterios de alta hospitalaria de los pacientes evaluados. La edad media de los pacientes que presentaron reinfección fue de 44,25 años, siendo el 25% de los casos de reinfección de edad es de 20 a 29 años. Dentro de los padecimientos crónicos en frecuencia se encontró hipertensión en el 46.7%, diabetes 21.9% y en el 2,6% la gravedad de la enfermedad aumentó en la reinfección. Dentro de sus limitaciones se encuentra que en algunos casos se consideró solo la reaparición de sintomatología para clasificación de reinfección, así como la falta de delimitación de intervalo de tiempo entre ambas infecciones.(27)

Jiménez-Saab N, *et al.* En el estudio de cohorte observacional prospectivo realizado en trabajadores de la salud en México, cuyo objetivo fue difundir casos probables de reinfección de COVID-19 en personal médico. se incluyeron 24 médicos con reinfección de COVID-19, personal de salud con síntomas sugerentes de COVID-19 (tos, fiebre, cefalea, mialgias, artralgias, anosmia, diarrea, disgeusia, disnea, disminución de la saturación de oxígeno) con prueba inicial positiva para SARS-CoV-2 por PCR-TR, con recuperación clínica de dos semanas en casos leves y un mes en casos graves y con una prueba negativa posterior a su mejoría, que después de este tiempo tuvieron nueva aparición de síntomas sugerentes de COVID-19 con nueva prueba positiva para SARS-CoV-2 por RT-PCR. Dentro de los resultados más relevantes se encontró 18 casos eran mujeres y 6 hombres, la media de edad fue de 40.8 años. De 24 casos encontrados, 10 de ellos trabajaba un turno y 14 dos o más turnos. La comorbilidad más frecuente en este grupo de casos fue el sobrepeso u obesidad en el 62%. Todos los casos

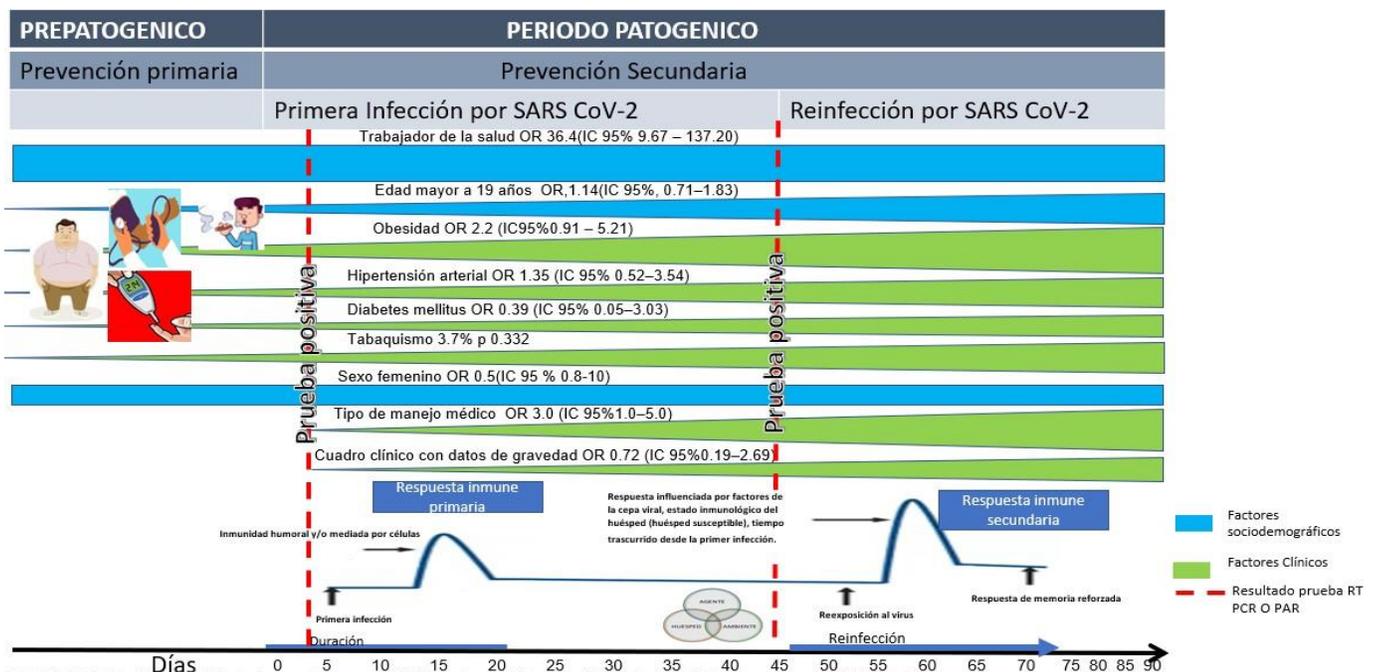
en su primer cuadro de infección por COVID-19 se trataron en forma ambulatoria y el 45% en la reinfección requirió hospitalización, 100% reportó síntomas más severos en la reinfección. Dentro de las limitaciones resalta que en dos de los casos de reinfección no fue posible la confirmación por falta de insumos, además de solo incluir análisis univariado en el estudio, lo cual limita la información.(8)

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) realizaron un protocolo común de investigación con el fin de investigar la sospecha de reinfección por SARS-CoV-2, en este protocolo se incluyeron pruebas de diagnóstico de muestras disponibles de distintos episodios de positividad de RT-PCR de SARS-CoV-2, así como orientación de laboratorio y estándares de calidad para el análisis del genoma viral, con el fin de conocer la frecuencia de la reinfección, así como caracterizarla. Dentro de las limitaciones que se presentan y se plasman en el estudio, se encuentra la exclusión de personas que permanecieran asintomáticas o experimentaron síntomas leves por lo que nunca requirieron la búsqueda de atención médica y la realización de pruebas confirmatorias para SARS-CoV-2. Otra limitación importante es la disponibilidad de especímenes pareados en un marco retrospectivo, ya que es posible que los especímenes no se almacenen regularmente durante más de 3 meses. (30)

La reinfección por SARS-CoV-2 se ha constituido como uno de los retos de la actual pandemia de COVID-19, de la cual la información disponible es limitada hasta el momento. Dentro de las limitaciones que más resaltan en los artículos publicados disponibles sobre la reinfección por SARS-CoV-2 es la falta de delimitación en cuanto al periodo de tiempo en días para considerar una reinfección por SARS-CoV-2, así como los criterios tanto clínicos como de laboratorio para considerarla, lo que ha conllevado a una falta de diferenciación entre conceptos como la reactivación o positividad persistente por una primera infección por SARS-CoV-2, concepto que se diferencia de la reinfección porque en dichos casos no hay una resolución de la primera infección y la consecuente presencia del virus de manera constante en el organismo. Dos santos L, *et al.* Incluyó pacientes con intervalo en día entre ambos episodios de 18 hasta 134 días, con un promedio de  $50,5 \pm 19,37$ , por su parte Piri S *et al.*, dentro de una media de 20 días y un rango 1-140 días y Jiménez-Saab N, *et al.* Un promedio de 65.8 días. Los estudios que se han realizado tienen en común el incluir a número limitado de casos de reinfección, en los cuales se han centrado más en describir las características de dichos casos, por lo que existe vacío del

conocimiento en cuanto a los factores que realmente se han asociado a la presencia de reinfección por SARS-CoV-2, en este respecto, lo que sí es evidente es la presencia de algunos factores clínicos como las enfermedades crónicas, factores sociodemográficos y algunas características de la primera infección por SARS-CoV-2 si han estado presentes en un porcentaje de los casos de reinfección. Otra limitación presentada es la falta de consenso para el diagnóstico de la reinfección por SARS-CoV-2, ya que para ello algunos estudios solo han considerado las características clínicas como medio para considerar una reinfección, por su parte otros estudios ha sido la utilización de RT-PCR. Estas limitantes han conllevado de igual manera a la imposibilidad del cálculo de la incidencia de reinfección por SARS-CoV-2 al ser realizados en grupos de población pequeños y la falta de consenso para la emisión de diagnóstico de reinfección.

En el Instituto Mexicano del Seguro Social, de igual forma se han comenzado a realizar estudios preliminares de reinfección por SARS-CoV-2, en donde si bien la frecuencia de reinfección ha sido poco frecuente, se ha relacionado como en los estudios realizados en diferentes partes del mundo en cuanto a la presencia de comorbilidades (obesidad 16.2%, hipertensión arterial 21%, diabetes 15.7%) tabaquismo 6.7%, el ser trabajador de la salud OR 0.92 (IC 95% 0.66-1.27), la edad, el sexo, el requerir el manejo hospitalario 2.17 (IC 95% 1.61-2.94) y la gravedad del cuadro clínico en la primera infección por SARS-CoV-2 IRAG 2.17 (IC 95% 1.55-3.07).(9)



**Figura 2** Diagrama causal entre las variables independientes (hipertensión arterial, diabetes mellitus, tabaquismo, ser trabajador de la salud, requerimiento de hospitalización en la primera infección y la gravedad del cuadro clínico) y reinfección por SARS-CoV-2.

En la figura 2 se observa el diagrama causal de reinfección por SARS-CoV-2 y los factores de riesgo relacionados a la reinfección.

En el periodo prepatogénico se encuentra a los pacientes con presencia de comorbilidades y en donde entra en juego la triada epidemiológica; agente (SARS-CoV-2), el huésped susceptible (pacientes con factores de riesgo clínicos como enfermedades crónicas y factores sociodemográficos como el ser trabajadores de la salud, ser mayor de 19 años), todos estos factores de riesgo que se han empezado a describir en la literatura y que si bien no todos representaron riesgo por el tamaño de muestra pequeño, si se ha logrado identificar su presencia en los casos de reinfección. La presencia de un ambiente propicio (pandemia por SARS-CoV-2), lo que desencadena una primera infección por el virus y el desarrollo de COVID-19, siendo estos casos sospechosos y confirmados mediante la toma de prueba RT PCR o PAR, llegando a requerir en algunos casos manejo hospitalario y cumpliendo también en algunos casos definición para infección respiratoria aguda grave (IRAG), con la resolución de la primera infección en un promedio de 21 días, posterior a este periodo de tiempo el paciente está libre de la enfermedad y asintomático, entrando de nueva cuenta la triada epidemiológica en donde según la literatura, la presencia de un huésped susceptible por la presencia de factores de riesgo y mayor exposición al virus, se desencadena una respuesta inmunitaria inadecuada o ineficaz frente a una reinfección, aunado a la circulación de nuevas cepas virales, lo que conlleva al desarrollo de una reinfección por SARS-CoV-2 que es confirmada mediante prueba RT PCR o PAR con resultado positivo, confirmándose la reinfección.

#### **4. Justificación.**

El presente estudio aportó información sobre la tasa de incidencia de la reinfección por SARS-CoV-2, así como los factores que se asociaron a su aparición en los pacientes mayores de 19 años que recibieron atención médica en el Instituto Mexicano del Seguro Social.

La enfermedad por SARS-CoV-2 es un problema de salud pública a nivel mundial y por lo tanto en nuestro país, con impacto en otros niveles además del de salud; a nivel económico, por ejemplo, con el aumento de costos para la atención de los casos, además del impacto por las incapacidades y permisos como parte de las medidas para cortar cadenas de transmisión. Por otra parte, aún es incierto el nivel de inmunidad que puede ser conferida por una primera infección por SARS-CoV-2 y la conferida posterior a la vacunación, siendo motivo de preocupación los nuevos episodios de reinfecciones y la posible aparición de casos graves de COVID-19, que conllevan a gastos en atención a la salud e incapacidades, así como repercusiones en la sociedad.

Por lo anterior, la realización de esta investigación aportó conocimiento de los factores de riesgo asociados a la ocurrencia y gravedad de la reinfección, así como la tasa de incidencia de su aparición y de esta manera contribuir al fortalecimiento de las medidas de prevención y atención, así como a reorientarlas en beneficio de la población y de las instituciones de salud. Dicha información también es de utilidad como punto de partida para la realización de futuras investigaciones respecto a la reinfección por SARS-CoV-2, así como de evidencia del periodo de tiempo que genera inmunidad la primera infección, con el propósito de dar a conocer más el comportamiento del virus respecto a la inmunidad que puede ser útil para el mejoramiento e innovación de nuevas vacunas y a dar a conocer la población con factores de riesgo para la reinfección por SARS-CoV-2.

## 5. Planteamiento del problema.

Desde el inicio de la pandemia, la enfermedad por COVID-19 se ha constituido como un problema de salud pública, con repercusiones en el ámbito económico y social. Al 14 de abril con 500,186,525 casos confirmados en el mundo, de los cuales 5,723,862 se registraron en México. (31)

En lo referente a la reinfección por SARS-CoV-2 según lo reportado por diversos estudios, la frecuencia de la reinfección varía entre el 3 y el 31%, que en la mayoría de los estudios ha sido significativamente mayor en personas jóvenes, en el sexo femenino y en aquellos que tienen algún grado de mayor exposición al virus como trabajadores de la salud o que padecen alguna comorbilidad; con controversia en cuanto a la gravedad que pudiera conllevar este segundo episodio de infección por SARS-CoV-2. En cuanto a la protección conferida por la infección por SARS-CoV-2 aún no se conoce con precisión cuánto tiempo está presente y más aún por la vacunación, que a pesar del fortalecimiento del actual programa nacional de vacunación y a la cobertura actual a todos los grupos poblacionales, sigue constituyendo un reto el surgimiento de nuevas variantes antigénicas que desarrollan escape inmunológico y con ello mayor riesgo de reinfección.

Hasta la fecha, los factores que se asocian a un mayor riesgo de reinfección como lo son los relacionados con la persona (edad, sexo, comorbilidades), la gravedad del primer evento y su relación con la reinfección aun no es clara, aunque la presencia de comorbilidades, los jóvenes y el género femenino se asocian con mayor riesgo de reinfección por SARS-CoV-2, y en el caso de comorbilidades, con cuadro clínico grave.

Si bien aún no existen estudios en la población mexicana sobre la incidencia de reinfección y los factores asociados a ella, es de gran relevancia mencionar que México ocupa el segundo lugar de prevalencia mundial de obesidad en la población adulta y se ha reportado una prevalencia de 30% de pacientes hipertensos, siendo estos factores de riesgo conocidos para presentar COVID-19 grave.(22) En algunos estudios se ha identificado que los factores como las comorbilidades, podrían contribuir a alterar la eliminación viral y favorecer la reactivación y reinfección por SARS-CoV-2, ya que si bien se trata de enfermedades crónicas, la variabilidad en el control metabólico en diferentes periodos de tiempo de los sujetos, podría favorecer un

rebote inflamatorio desencadenado por una respuesta inmune inapropiada que podría explicar la recurrencia de los síntomas clínicos, así como la reinfección y la severidad con que se presenta.

La evidencia científica en investigaciones previas en cuanto a la frecuencia de la reinfección y los factores que se asocian a su aparición se ha realizado en grupos pequeños y dentro de sus limitaciones se encuentra la evaluación de la reinfección de manera clínica, sin la evidencia entre ambos episodios de resultados confirmatorios de las pruebas disponibles para corroborar la positividad a SARS-CoV-2.

A medida que se estudien más los casos de reinfección y sus factores asociados, la investigación epidemiológica contribuirá a una mejor comprensión de la protección y la frecuencia con la que las infecciones naturales por SARS-CoV-2 inducen inmunidad capaz de prevenir un nuevo episodio de reinfección.

#### **Pregunta de investigación.**

¿Cuál es la incidencia de la reinfección por SARS-CoV-2 y su asociación con factores clínicos y sociodemográficos en los pacientes mayores de 19 años atendidos en el Instituto Mexicano del Seguro Social?

## **6. Hipótesis.**

La incidencia de la reinfección será de al menos 3%, la presencia de factores clínicos (presencia comorbilidades como HAS, DM2, obesidad, tabaquismo. Cuadro clínico, requerimiento de hospitalización en la primera infección) sociodemográficos (sexo femenino, ser trabajadores de la salud) se asociará a un mayor riesgo de presentar reinfección por SARS-CoV-2 en pacientes mayores de 19 años atendidos en el Instituto Mexicano del Seguro Social.

## **7. Objetivos.**

### **Objetivo general.**

Estimar la incidencia de reinfección por SARS-CoV-2 y su asociación con factores clínicos y sociodemográficos en pacientes mayores de 19 años atendidos en Instituto Mexicano del Seguro Social.

### **Objetivos Específicos.**

1. Calcular la tasa de Incidencia de la reinfección por SARS-CoV-2 en pacientes mayores de 19 años atendidos en Instituto Mexicano del Seguro Social.
2. Describir las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes mayores de 19 años con primera infección y reinfección por SARS-CoV-2 atendidos en el Instituto Mexicano del Seguro Social.
3. Estimar la diferencia entre grupos de variables cualitativas (diabetes, hipertensión, obesidad, tabaquismo, gravedad del cuadro clínico en la primera infección, tipo de manejo en la primera infección, ocupación, sexo) y cuantitativas (edad) de los pacientes mayores de 19 años con primera infección y reinfección por SARS-CoV-2 atendidos en el Instituto Mexicano del Seguro Social.
4. Estimar el riesgo de reinfección por SARS-CoV-2 asociado a factores clínicos (diabetes, hipertensión, obesidad, tabaquismo, gravedad del cuadro clínico en la primera infección, tipo de manejo en la primera infección) y sociodemográficos (edad, sexo, ocupación).
5. Estimar el riesgo de reinfección por SARS-CoV-2 asociado a factores clínicos (diabetes, hipertensión, obesidad, tabaquismo, gravedad del cuadro clínico en la primera infección, tipo de manejo en la primera infección por SARS-CoV-2) y factores sociodemográficos (edad, sexo, ocupación) ajustado por variables confusoras, (esquema de vacunación contra SARS-CoV-2, oleadas de casos).

## **Objetivo Secundario**

Calcular la tasa de Incidencia de la reinfección por SARS-CoV-2 por oleada epidémica en pacientes mayores de 19 años atendidos en Instituto Mexicano del Seguro Social.

## 8. Material y métodos.

- **Tipo de diseño:** Estudio de cohorte retrospectiva.

### **Bases del estudio.**

Tiempo: Entre 1 de marzo de 2022 al 28 de febrero de 2023.

Periodo de realización del estudio: 1 de marzo 2020 (semana epidemiológica 10) al 26 de septiembre de 2022 (semana epidemiológica 38).

Lugar: Instituto Mexicano del Seguro Social.

Persona: Pacientes mayores de 19 años que fueron atendidos en el IMSS con diagnóstico confirmado de primera infección y reinfección por SARS-CoV-2.

Universo de estudio: Pacientes atendidos en las unidades médicas de los 35 Órganos de Operación Administrativa Desconcentradas (OOADS) del IMSS (Aguascalientes, Baja California Sur, Baja California, Campeche, Chiapas, Chihuahua, Coahuila, Colima, D.F. Norte, D.F. Sur, Durango, Guanajuato, Guerrero, Hidalgo, Jalisco, México Oriente, México Poniente, Michoacán, Morelos, Nayarit, Nuevo León, Oaxaca, Puebla, Querétaro, Quintana Roo, San Luis Potosí, Sinaloa, Sonora, Tabasco, Tamaulipas, Tlaxcala, Veracruz Norte, Veracruz Sur, Yucatán y Zacatecas), que hayan presentado una primera infección por SARS-CoV-2 confirmada por RT PCR o PAR registrados en el Sistema de Notificación en Línea para la Vigilancia Epidemiológica (SINOLAVE).

**Tamaño de muestra:** Para el cálculo del tamaño de muestra se utilizó la siguiente fórmula para estudios de cohorte que involucran tiempo, donde:

$$n = \frac{(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2}{[\log(RR)]^2 (1-\Psi)(1-p)p} \quad (28)$$

RR= valor aproximado del riesgo relativo que se desea detectar (1.35)

p= proporción de expuestos al factor de riesgo (prevalencia de HAS en el IMSS=0.2) Ψ=

porcentaje de observaciones censuradas que se esperan. (10%)

1- $\alpha$  = nivel de confianza o seguridad con el que se desea trabajar (95%)

1-  $\beta$  = poder que se quiere para el estudio (80%)

$$n = \frac{(1.96+0.8)^2}{[\log(1.35)]^2(1-0.2)(0.2)} = \frac{7.62}{[\log(1.35)]^2(0.8)(0.2)} = \frac{7.62}{(0.0169869)(0.8)(0.2)} = \frac{7.62}{0.003} = 2540$$

$$\Psi = 1 / (1-0.1) = 1.1$$

$$10\% \text{ de pérdidas} = (2540) (1.1) = 2794$$

Se realizó el cálculo de tamaño mínimo de muestra, sin embargo, es importante señalar que se analizaron todos los casos confirmados de reinfección por SARS-CoV-2 registrados en la plataforma SINOLAVE.

### **Tipo de muestreo.**

No se realizó muestreo y se incluyó a todos los sujetos que cumplieron los criterios de selección.

### **Criterios de selección.**

✓ Inclusión: pacientes mayores de 19 años de ambos sexos con diagnóstico de infección por SARS CoV-2 identificado por RT-PCR o PAR registrados en SINOLAVE.

✓ Exclusión: pacientes embarazadas y asintomáticos.

✓ Eliminación: pacientes con datos faltantes de comorbilidades, ocupación, severidad.

### **Operacionalización de las variables.**

#### **Variable dependiente: Reinfección por SARS-CoV-2.**

Definición conceptual: Proceso a través del cual una persona, se infectó una vez por SARS-CoV-2, dejó de estar infectado y se vuelve a infectar por SARS-CoV-2, siendo ambas infecciones documentadas por prueba rápida de antígeno o RT-PCR y un periodo  $\geq 45$  días entre ambas infecciones.

Definición operacional: persona con resultado positivo a SARS-CoV-2, que después de un periodo  $\geq 45$  días de haber presentado la primera infección, inicie con sintomatología y el resultado de la prueba en este segundo episodio, sea positivo a SARS-CoV-2. Información que se obtendrá de la base de datos de SINOLAVE.

Naturaleza y escala de medición: Cualitativa, nominal

Indicador: Sí/No

### **Variable Independientes.**

#### **Variable: Edad.**

Definición conceptual: tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.

Definición operacional: Se obtuvo de la información de base de datos de SINOLAVE de la edad medida en años.

Naturaleza y escala de medición: Cuantitativa de razón.

Indicador: Años

#### **Variable: Sexo.**

Definición conceptual: conjunto de características biológicas, físicas, fisiológicas y anatómicas que definen a los seres humanos como hombre y mujer.

Definición operacional: Sexo biológico que obtuvo de la información de base de datos de SINOLAVE

Naturaleza y escala de medición: Cualitativa, nominal

Indicador: Femenino/ masculino

#### **Variable: Trabajador de la salud.**

Definición conceptual: ocupación relacionada a áreas de la salud o con área laboral dentro de una unidad médica (médico, enfermería, laboratorio, nutrición, asistente médica, psicología).

Definición operacional: Se obtuvo de la información de base de datos de SINOLAVE, incluyendo la ocupación involucrada al área de salud.

Naturaleza y escala de medición: Cualitativa, nominal.

Indicador: Sí/ No

**Variable: Categoría laboral.**

Definición conceptual: Puesto o servicio de los trabajadores del Instituto Mexicano del Seguro Social

Definición operacional: Se obtuvo de la información de base de datos de SINOLAVE, incluyendo la ocupación involucrada al área de salud.

Naturaleza y escala de medición: Cualitativa, nominal, politémica.

Indicador: dentistas/ enfermeras/ laboratoristas/ médicos/ nutricionista/ otros trabajadores de la salud

**Variable: Hipertensión arterial sistémica.**

Definición conceptual: trastorno caracterizado por tensión arterial alta o elevada, en los vasos sanguíneos, que condiciona alteraciones cardíacas.

Definición operacional: Se obtuvo de la información de base de datos de SINOLAVE

Naturaleza y escala de medición: Cualitativa, nominal

Indicador: Sí/No

**Variable: Obesidad**

Definición conceptual: Acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud.

Definición operacional: Se obtuvo de la información de base de datos de SINOLAVE

Naturaleza y escala de medición: Cualitativa, nominal

Indicador: Si/No

**Variable: Diabetes mellitus.**

Definición conceptual: Enfermedad metabólica crónica caracterizada por la glucosa en sangre elevada (hiperglucemia). Se asocia con una deficiencia absoluta o relativa de la producción y/o de la acción de la insulina.

Definición operacional: Se obtuvo de la información de base de datos de SINOLAVE

Naturaleza y escala de medición: Cualitativa, nominal

Indicador: Si/No

**Variable: Tabaquismo.**

Definición conceptual: consumo constante y repetido productos del tabaco, siendo estos hechos total o parcialmente con tabaco y consumidos para fumar, chupar, masticar o esnifar.

Definición operacional: Se obtuvo de la información de base de datos de SINOLAVE

Naturaleza y escala de medición: Cualitativa, nominal

Indicador: Si/No

**Variable: Manejo Hospitalario en la primera infección por SARS-CoV-2.**

Definición conceptual: Ingreso de una persona enferma que por su condición clínica requiere ser ingresada en un hospital para su examen, diagnóstico, tratamiento y curación por parte del personal médico.

Definición operacional: Se obtuvo de la información de base de datos de SINOLAVE

Naturaleza y escala de medición: Cualitativa, nominal

Indicador: Ambulatorio/ Hospitalario.

## **Otras variables independientes.**

### **Variable: Ingreso a UCI.**

Definición conceptual: Admisión a unidad de cuidados intensivos de otros servicios hospitalarios, en donde se brinda cuidados de alta complejidad para aquellas personas que por la gravedad de su padecimiento lo ameritan.

Definición operacional: Se obtuvo de la información de base de datos de CVOED.

Naturaleza y escala de medición: Cualitativa, nominal.

Indicador: Sí/ No

### **Variable: Requerimiento de Intubación.**

Definición conceptual: procedimiento médico en el cual se coloca una sonda en la tráquea.

Definición operacional: Se obtuvo de la información de base de datos de CVOED.

Naturaleza y escala de medición: Cualitativa, nominal.

Indicador: Sí/ No

### **Variable: Fiebre.**

Definición conceptual: Aumento temporal en la temperatura del Corporal por arriba de lo normal.

Definición operacional: Se obtuvo de la información de base de datos de SINOLAVE

Naturaleza y escala de medición: Cualitativa, nominal.

Indicador: Sí/ No

### **Variable: Cefalea.**

Definición conceptual: sensación dolorosa localizada en la bóveda craneal, parte alta del cuello o nuca y mitad superior de la cara, variable en cuanto a intensidad, frecuencia y duración.

Definición operacional: Se obtuvo de la información de base de datos de SINOLAVE

Naturaleza y escala de medición: Cualitativa, nominal.

Indicador: Si/ No

**Variable: Tos.**

Definición conceptual: Expulsión brusca, violenta y ruidosa del aire contenido en los pulmones producida por la irritación de las vías respiratorias o para mantener el aire de los pulmones limpio de sustancias extrañas.

Definición operacional: Se obtuvo de la información de base de datos de SINOLAVE

Naturaleza y escala de medición: Cualitativa, nominal.

Indicador: Si/ No

**Variable: Disnea.**

Definición conceptual: Dificultad para respirar o falta de aire.

Definición operacional: Se obtuvo de la información de base de datos de SINOLAVE

Naturaleza y escala de medición: Cualitativa, nominal.

Indicador: Si/ No

**Variable: Mialgias.**

Definición conceptual: Dolor en un músculo o grupo de músculos.

Definición operacional: Se obtuvo de la información de base de datos de SINOLAVE

Naturaleza y escala de medición: Cualitativa, nominal.

Indicador: Si/ No

**Variable: Artralgias.**

Definición conceptual: Dolor articular agudo o punzante.

Definición operacional: Se obtuvo de la información de base de datos de SINOLAVE

Naturaleza y escala de medición: Cualitativa, nominal.

Indicador: Sí/ No

**Variable: Odinofagia.**

Definición conceptual: Dolor en la faringe posterior que se produce con la deglución o sin ella.

Definición operacional: Se obtuvo de la información de base de datos de SINOLAVE

Naturaleza y escala de medición: Cualitativa, nominal.

Indicador: Sí/ No

**Variable: Escalofríos.**

Definición conceptual: Sensación de frío intensa y repentina acompañada de un ligero temblor del cuerpo,

Definición operacional: Se obtuvo de la información de base de datos de SINOLAVE

Naturaleza y escala de medición: Cualitativa, nominal.

Indicador: Sí/ No

**Variable: Dolor torácico.**

Definición conceptual: presencia de dolor o molestia anómala localizada en el tórax, entre el diafragma y la base del cuello.

Definición operacional: Se obtuvo de la información de base de datos de SINOLAVE

Naturaleza y escala de medición: Cualitativa, nominal.

Indicador: Sí/ No

**Variable: Rinorrea.**

Definición conceptual: Excreción excesiva de moco por la cavidad nasal.

Definición operacional: Se obtuvo de la información de base de datos de SINOLAVE

Naturaleza y escala de medición: Cualitativa, nominal.

Indicador: Si/ No

**Variable: Polipnea.**

Definición conceptual: Aumento de la frecuencia y aumento de la profundidad respiratorias.

Definición operacional: Se obtuvo de la información de base de datos de SINOLAVE

Naturaleza y escala de medición: Cualitativa, nominal.

Indicador: Si/ No

**Variable: Anosmia.**

Definición conceptual: pérdida total del olfato.

Definición operacional: Se obtuvo de la información de base de datos de SINOLAVE

Naturaleza y escala de medición: Cualitativa, nominal.

Indicador: Si/ No

**Variable: Disgeusia.**

Definición conceptual: Percepción distorsionada del sentido del gusto.

Definición operacional: Se obtuvo de la información de base de datos de SINOLAVE

Naturaleza y escala de medición: Cualitativa, nominal.

Indicador: Si/ No

**Variable: Conjuntivitis.**

Definición conceptual: Inflamación de la capa conjuntiva, membrana mucosa que recubre el interior del ojo y la parte interna del párpado y que se extiende a la parte anterior del globo ocular.

Definición operacional: Se obtuvo de la información de base de datos de SINOLAVE

Naturaleza y escala de medición: Cualitativa, nominal.

Indicador: Si/ No

**Variable: Oleadas.**

Definición conceptual: periodo de tiempo en el que se registra un número creciente de personas enfermas por COVID-19, que alcanza un pico máximo para a continuación descender en número de casos más lentamente.

Definición operacional: Se consideró cada una de las oleadas según lo reportado por las estadísticas a nivel nacional por semanas epidemiológicas.

Primera oleada: Desde el inicio de la epidemia en México correspondiente a la semana epidemiológica 10 a la semana epidemiológica 40 del 2020 (01 de marzo al 3 de octubre del 2020).

Segunda oleada: semana epidemiológica 41 del 2020 a la 21 del 2021(04 de octubre del 2020 al 29 de mayo del 2021).

Tercera oleada: semana epidemiológica 22 del 2021 a la 50 del 2021 (30 de mayo 2021 al 18 de diciembre 2021)

Cuarta oleada: semana epidemiológica 51 del 2021, a la semana epidemiológica 21 del 2022 (19 de diciembre 2021 al 28 de mayo del 2022).

Quinta oleada: semana epidemiológica 22 del 2022 hasta el final del periodo de estudio.

Naturaleza y escala de medición: Cualitativa, nominal

Indicador: Primera/ segunda /tercera/ cuarta/ quinta oleada.

**Variable: Tipo de vacuna aplicada contra SARS-CoV-2.**

Definición conceptual: La clasificación de las vacunas contra COVID-19 dependiendo de la técnica de producción y mecanismo de actuación.

Definición operacional: Se obtuvo de la información de la base de datos de SINOLAVE.

Naturaleza y escala de medición: Variable cualitativa nominal politómica.

Indicador: Pfizer BioNTech, Astra Zeneca, CanSino, Moderna, Sputnik, Jansen (Jonson & Jonson), Sinopharm, Novavax, Sinovac, Convidencia.

**Variable: Número de dosis aplicadas de vacuna contra SARS-CoV-2.**

Definición conceptual: La cantidad de aplicaciones de una vacuna en un individuo con respecto a lo recomendado por el fabricante.

Definición operacional: Se obtuvo de la información de la base de datos de SINOLAVE.

Naturaleza y escala de medición: Variable cuantitativa discreta, razón.

Indicador: Número de dosis.

**Variable: Fecha de aplicación de dosis de vacuna contra SARS-CoV-2.**

Definición conceptual: Fecha en que se aplica cada una de las dosis de la vacuna según corresponda.

Definición operacional: Se obtuvo de la información de la base de datos de SINOLAVE.

Naturaleza y escala de medición: Variable cuantitativa discreta, razón.

Indicador: Fecha de aplicación de cada dosis.

**Variable: Intervalo entre dosis.**

Definición conceptual: tiempo que transcurrido desde la aplicación de una dosis y la siguiente dosis de las vacunas contra COVID-19.

Definición operacional: La diferencia entre la fecha de aplicación de la primera dosis y la fecha de aplicación de la segunda dosis, las fechas de aplicación de cada una de las dosis se obtuvo de la base de datos SINOLAVE.

Escala de medición: Variable cuantitativa discreta.

Indicador: Número de días.

## Variable: Esquema de vacunación contra SARS-CoV-2.

Definición conceptual: representación secuencial del ordenamiento y la forma como se aplican las vacunas y el número de dosis oficialmente avaladas por la OMS y en concordancia con las autorizadas por COFEPRIS en México.

Definición operacional: Se obtuvo de la información de base de datos de SINOLAVE, construyendo la variable a partir de:

a) Antecedente de vacunación (Si/No); b) Marca de la vacuna aplicada: Pfizer BioNTech, Astra Zeneca, CanSino, Moderna, Sputnik V, Jansen (Jonson & Jonson), Sinopharm, Novavax, Sinovac; c) Dosis aplicadas: una o dos dosis; d) Fecha de aplicación de cada una de las dosis aplicadas y e) Intervalo entre dosis.

Se designó como:

-Sin esquema de vacunación: persona sin antecedente de vacunación

-Esquema de vacunación incompleto: a) persona con solo una dosis aplicada (para vacunas de dos dosis; Pfizer BioNTech, Moderna, Astra Zeneca, Sputnik V, Sinovac, Covaxin). b) intervalo de aplicación de las dosis de vacuna más allá de los días recomendados para cada biológico.

-Esquema completo: Persona con número completo de dosis de acuerdo con la vacuna aplicada (una dosis para CanSino, Jansen (Jonson & Jonson) o dos dosis para Pfizer BioNTech, Moderna, Astra Zeneca, Sputnik V, Sinovac, Covaxin), así como intervalo entre dosis dentro del tiempo recomendado para cada vacuna.

Vacuna	Fabricante	Intervalo entre dosis
BNT162b2	Pfizer/BioNTech	21 a 42 días
AZD1222	AstraZeneca	8 a 12 semanas (56 a 84 días)
Sputnik V	Centro Gamaleya	21 a 90 días

SINOVAC	Sinovac BioNTech	28 días
Spikevax	Moderna	28-42 días
BBV152 Covaxin	CanSino biologics inc.	28 días

Naturaleza y escala de medición: Cualitativa, nominal

Indicador: sin esquema de vacunación/Esquema de vacunación incompleto/ Esquema de vacunación completo.

**Variable: Inmunidad por esquema de vacunación completo contra SARS-CoV-2.**

Definición conceptual: cumplimiento del trascurso del tiempo necesario establecido para la generación de inmunidad posterior a la aplicación del esquema completo de vacunación contra SARS-CoV-2, a fin de que sea eficaz para prevenir la aparición de COVID-19 sintomático moderado a grave.

Tipo de vacuna	% de eficacia de la vacuna	Tiempo para lograr eficacia
mRNA BNT162b2 Pfizer-BioNTech	95%	7 días posteriores a la aplicación de 2da dosis
GAM-COVID-VAC/Sputnik V	91.4%	21 días
ChAdOx1 nCoV19/ AZD1222 (AstraZeneca)	76%	28 días
Sinovac	67%	21 días
CanSino Biologics	68.83%	28 días
Janssen/ Johnson & Johnson	66.9%	14 días
Spikevax, moderna inc.	94.1	14 días

Definición operacional: Se construyó la variable a partir de la información de base de datos de SINOLAVE tomando en cuenta lo siguiente:

Fecha de la aplicación de la última dosis recomendada según el tipo de vacuna, primera dosis (para vacunas con esquema monodosis) o segunda dosis (para vacunas con esquemas recomendados de dos dosis). b) Que el tiempo transcurrido desde la aplicación de la última dosis recomendada correspondiente al tipo de vacuna aplicada y la aparición del primer o segundo episodio de infección por SARS-CoV-2 sea el mínimo establecido para la generación de inmunidad por la vacunación.

Se asignó como:

-Sin inmunidad por esquema de vacunación: personas sin antecedente de vacunación

-Inmunidad completa por esquema de vacunación: persona que cumpla con el tiempo mínimo necesario desde la fecha de aplicación de la última dosis recomendada (según el esquema de vacunación correspondiente al tipo de vacuna) y la generación de inmunidad por vacunación.

-Inmunidad incompleta por esquema de vacunación: persona que no cumpla con el tiempo mínimo necesario desde la fecha de aplicación de la última dosis recomendada (según el esquema de vacunación correspondiente al tipo de vacuna) y la generación de inmunidad por vacunación, así como personas con esquema de vacunación incompleto.

Naturaleza y escala de medición: Variable cualitativa nominal.

Indicador: Sin inmunidad por esquema de vacunación, inmunidad completa por esquema de vacunación/ inmunidad incompleta por esquema de vacunación.

### **Plan general de trabajo.**

Se realizó en etapas:

1. Se realizó la búsqueda bibliográfica basada en el problema de investigación para la elaboración del protocolo, posteriormente se realizó la presentación de dicho trabajo al comité sinodal y compañeros médicos residentes a fin de integrar aportaciones para la mejora del proyecto de investigación.

2. Los investigadores dieron a conocer el proyecto de investigación y sus objetivos ante la Coordinadora de Vigilancia Epidemiológica para la aprobación de su realización y uso de la

información, obteniéndose la carta de no inconvenientes para la realización del proyecto de investigación firmada por la coordinadora, haciéndose entrega de la carta compromiso de confidencialidad de la información por parte de los investigadores.

3. Se realizó el registro del protocolo para su evaluación por el Comité de Nacional de Investigación Científica del IMSS, realizando las correcciones solicitadas hasta la obtención del dictamen de aprobación.

4. Posterior a la aprobación del CNIC se procedió a la solicitud para la obtención del Censo Nominal de pacientes con registro de infección por SARS-CoV-2 en la plataforma del Sistema de Notificación en Línea para la Vigilancia Epidemiológica de Influenza y del Centro Virtual de Operaciones en Emergencias y Desastres (CVOED) en las instancias correspondientes de la Coordinación de Vigilancia Epidemiológica.

5. Se procedió a realizar la limpieza de las bases de datos con la correspondiente selección de las variables de interés útiles para el estudio, para posteriormente emparejar las bases (unión de los 15 censos nominales obtenidos de SINOLAVE del 01 marzo 2020 al 03 de octubre 2022 y posteriormente con los 3 censos de captura obtenidos de COVOED), posteriormente se identificaron los registros duplicados y aplicaron los criterios de selección para obtener la base final para su análisis.

6. Se procedió a realizar el análisis de la información para la obtención de resultados y discusión de estos.

### **Construcción de la base de datos.**

La cohorte retrospectiva se conformó con todos los pacientes registrados en el Sistema de Notificación en Línea para la Vigilancia Epidemiológica (SINOLAVE) desde el 1 de marzo de 2020 hasta el 26 de septiembre de 2022.

El primer episodio de infección por SARS-CoV-2 se obtuvo del registro de una infección primaria con PCR o prueba rápida de Antígeno positivo, tomando en cuenta como reinfección por SARS-CoV-2 a aquellos registros con segundo episodio que cumplieron con la definición operacional contenida en el Lineamiento Estandarizado para la Vigilancia Epidemiológica y por Laboratorio

de la Enfermedad Respiratoria Viral, (actualización más reciente enero de 2022), el en que se define un segundo episodio por COVID-19:

“Persona con resultado positivo para SARS-CoV-2, que luego de un período  $\geq 45$  días de haber presentado la primera infección, inicia con síntomas y el resultado de la prueba en este segundo episodio, es positivo para SARS-CoV-2.”

Para obtener casos identificados con duplicidad en su registro, se agruparon los registros por número de afiliación, posteriormente se tomó un registro de cada grupo como pivote para poder comparar contra otros registros utilizando los siguientes identificadores: 5 primeras posiciones de nombre, apellido paterno y materno, así como su fecha de nacimiento. Una vez hecho esto, los registros que cumplieron con más de 3 coincidencias se marcaron como iguales y los que no cumplieron con este atributo se marcaron de forma diferente. Con esta marca se descartaron los no coincidentes y finalmente se tomaron como válidos aquellos registros con grupos de 2 o más registros con duplicidad. Posteriormente, se transpusieron la base de datos para poder identificar de 1 a 2 eventos, incluyendo en el grupo final a los sujetos con 1 o 2 eventos de reinfección, que fueron marcados en orden según su episodio.

### **Instrumento de medición.**

Los datos para la realización de este protocolo de investigación se obtuvieron de fuentes de información secundarias, sin embargo, se realizó una plantilla de captura para identificar las variables de estudio.

### **Análisis estadístico.**

Análisis univariado se utilizaron frecuencias simples y proporciones para variables cualitativas (diabetes, hipertensión, obesidad, tabaquismo, gravedad del cuadro clínico en la primera infección, tipo de manejo en la primera infección, sintomatología, ocupación, sexo), para variables cuantitativas (edad) se utilizaron medidas de tendencia central de acuerdo con la distribución probada mediante Kolmogórov-Smirnov (media o mediana), además de las medidas de dispersión correspondientes (desviación estándar o rango intercuartil) y el cálculo de la incidencia con intervalos de confianza al 95% (IC 95%). (Objetivo 1 y 2).

El cálculo de la incidencia correspondió a la tasa de incidencia de la reinfección por SARS-CoV-2.

Para el cálculo se tomó en cuenta la fórmula siguiente. (33):

Tasa de incidencia= número de comienzos de la enfermedad/  $\Sigma$  de periodos de tiempo

En donde:

$\Sigma$  indica la suma de los periodos de tiempo de todos los individuos

Para el cálculo de la tasa de incidencia se tomó en cuenta a las personas que posterior a la aplicación de los criterios de selección, cumplieron con la definición operacional de reinfección vigente en México como numerador (personas con reinfección por SARS-CoV-2 durante el periodo del 01 de marzo del 2020 al 26 de septiembre del 2022). Para el denominador se utilizó mediante las variables de tiempo se realizó el cálculo que aportó cada individuo partiendo de la primera infección por SARS-CoV-2. Posterior al cálculo de la tasa de incidencia, como estimador puntual se realizó el cálculo del intervalo de confianza al 95% para conocer la magnitud y precisión del estimador puntual que calculamos.

Análisis bivariado: Para variables cualitativas (diabetes, hipertensión, obesidad, tabaquismo, gravedad del cuadro clínico en la primera infección, tipo de manejo en la primera infección, sintomatología, ocupación, sexo): se utilizó prueba chi cuadrada y para variables cuantitativas (edad): Distribución normal (t de Student) y distribución no normal (U Mann Whitney). Estimación de Hazard ratio (HR) con valor de  $p < 0.05$  como significativo e IC 95%. (Objetivo 3 y 4).

Análisis multivariado: se realizó modelo de riesgos proporcionales de Cox para obtención de Hazard ratio ajustado por variables confusoras, en el modelo uno por oleadas epidemiológicas; modelo dos por inmunidad por vacunación contra SARS-CoV-2 (Objetivo 5).

## **9. Aspectos éticos**

En el presente proyecto el procedimiento estuvo de acuerdo con las normas éticas, el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y con la declaración de Helsinki de 1975 enmendada en 1989 y códigos y normas internacionales vigentes de las buenas prácticas de la investigación clínica. Así mismo, los investigadores se apegaron a las normas y reglamentos institucionales y a los de la Ley General de Salud y la NORMA Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.

Se usó como fuente de información la base de datos secundaria nacional del IMSS Censo Nominal del Sistema de Notificación en Línea para la Vigilancia Epidemiológica de Influenza (SINOLAVE). La información recibida se manejó con base en la legalidad, honestidad, lealtad, imparcialidad y eficiencia, dicha información nunca fue utilizada con fines de lucro, uso personal o de terceros, con el compromiso a la protección de la información como propia, asumiendo la responsabilidad del resguardo y protección. Este protocolo fue sometido a revisión ante el Comité Nacional de Investigación y Ética en investigación en el IMSS para su realización, que al cumplir con los requerimientos de las normas vigentes, con base en las opiniones de los vocales del Comité de Ética en Investigación, Comité de Bioseguridad y del Comité de Investigación, se emitió el dictamen de APROBADO el día 08 de junio de 2022, con número de registro: R-2022-785-026.

Dentro de la clasificación de riesgo, la realización de este estudio se consideró sin riesgos debido a que el análisis fue a través de base de datos. Los resultados fueron agrupados, y solo divulgados en los medios científicos adecuados. Esta investigación no conllevó ningún riesgo para el paciente, por lo cual, de acuerdo con lo estipulado en el artículo 17 sección II de acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, se consideró sin riesgo.

## **10. Recursos físicos, humanos y financieros.**

Para la realización de esta investigación, se contó con los siguientes recursos:

### Recursos Humanos

El presente proyecto de investigación estuvo a cargo de la Dra. Margot González León como investigadora principal, especialista en Epidemiología y Maestra en Salud Pública. Como investigadores asociados la Dra. Susana Isabel Suárez Domínguez, residente del curso de especialización en Epidemiología de la Coordinación de Vigilancia Epidemiológica del IMSS y el Dr. Oscar David Ovalle Luna, especialista en Epidemiología y Maestro en Gestión Directiva de Centros e Instituciones Hospitalarias.

### Recursos Materiales

- Censo Nominal del Sistema de Notificación en Línea para la Vigilancia Epidemiológica de Influenza (SINOLAVE).
- Equipo de cómputo con acceso a Office, STATA y Epidat.

### Recursos Financieros

- Los gastos para la realización de este estudio fueron financiados por la investigadora asociada tesista.

### Normatividad.

Para la realización del presente trabajo, se tomó en cuenta los siguientes documentos normativos:

- Procedimientos para la evaluación y registro de protocolos de investigación en salud presentados ante la Comisión Nacional de Investigación Científica del IMSS 2800-003-004.
- Lineamientos de la séptima enmienda de la Declaración de Helsinki (promulgada en junio de 1964 por la Asociación Médica Mundial).
- Ley General de Salud en materia de Investigación, Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Fracción II.

- Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública, Artículo 23 y 68.
- Ley del Seguro Social, Artículos 22 y 111 A.

#### Contribuciones y beneficios.

Dentro de las contribuciones del presente trabajo resaltan las relacionadas a la actual pandemia por COVID-19, con el objetivo de identificar cual es la incidencia de la reinfección por SARS-CoV-2, así como los factores que se relacionan con un mayor riesgo en su incidencia. El conocer los factores que se relacionan a la reinfección también aportan información útil para la implementación de medidas de prevención enfocadas en dichos factores, a fin de disminuir la carga de la enfermedad para la sociedad como para los servicios de salud.

#### Balance riesgo – beneficio.

De acuerdo a las normas éticas se cataloga a este estudio como sin riesgos para los sujetos, ya que a información fue obtenida de bases secundarias. Los resultados de esta investigación se comunicaran a las autoridades competentes para su consideración para la toma de decisiones.

#### Resultados esperados y limitaciones del estudio.

Con base en lo observado en otros trabajos de investigación, se esperaba que la incidencia de reinfección fuera similar a la reportada en otros países, así como que su aparición fuera más frecuente en aquellos pacientes con comorbilidades, y mayor exposición como en los trabajadores de la salud.

Dentro de las limitaciones identificadas previas a la realización de esta investigación destacaron el no poder calcular la incidencia de reinfección en los pacientes asintomáticos, ya que, debido a la Vigilancia Epidemiológica de la Enfermedad Respiratoria Viral, se basa en la identificación de casos sospechosos de acuerdo con el cumplimiento de la definición operacional de Caso Sospechoso que parte de la presentación sintomática.

### **Experiencia del grupo y tiempo en desarrollarse.**

Investigadora principal: Dra. Margot González León especialista en Epidemiología y Maestra en Ciencias de la Salud con énfasis en Salud Pública, Asesora de tesis del curso de especialización en Epidemiología. Actualmente funge como jefe de Área Médica de la Dirección de Prestaciones Médicas del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Investigadores asociados: Dr. Oscar David Ovalle Luna, especialista en epidemiología y Maestro en Gestión Directiva de Centros e Instituciones Hospitalarias, asesor de tesis del curso de especialización en Epidemiología, actualmente funge como coordinador de programas médicos de Epidemiología Hospitalaria en la División de Vigilancia Epidemiológica de Enfermedades Transmisibles de la Coordinación de Vigilancia epidemiológica.

Dra. Susana Isabel Suárez Domínguez, Residente de la especialidad en Epidemiología de la Coordinación de Vigilancia Epidemiológica del Instituto Mexicano del Seguro Social, con formación académica en Metodología de la Investigación, Bioestadística y Epidemiología.

### **Productos esperados y difusión.**

El producto esperado de esta investigación fue la obtención de la tesis para la especialización en Epidemiología de la investigadora asociada.

La difusión de los resultados se realizó con las autoridades de la Coordinación de Vigilancia Epidemiológica y de la Dirección de Prestaciones Médicas y Económicas del IMSS.

## **11. Resultados**

A la fecha de corte 26 de septiembre 2022, se analizaron 2,334,970 registros de pacientes con primer episodio por SARS-CoV-2, de los cuales 108,529 desarrollaron el evento de interés (Reinfección por SARS-CoV-2).

### Incidencia

La tasa de incidencia de reinfección nivel nacional en el IMSS fue de 16.2 por 100 mil derechohabientes-día, siendo los OOAD con mayor tasa incidencia Yucatán con 24.4 por 100 mil derechohabientes- día, Oaxaca con 22.5 por 100 mil derechohabientes-día y Colima con 21.7 por 100 mil derechohabientes- día . Los OOAD con menor tasa de incidencia fueron Chiapas con 8.1 por 100 mil derechohabientes- día, Michoacán con 12.0 por 100 mil derechohabientes- día y Jalisco con 12.9 por 100 mil derechohabientes- día. (figura 4).

### Características sociodemográficas

La mediana de edad de los pacientes con un primer episodio por SARS-CoV-2 fue de 37 años (percentil 25/75 de 29 a 48 años), mientras para los pacientes con reinfección fue de 38 años (percentil 25/75 de 31 a 46 años). Al estratificar por grupo de edad, para la primera infección el 28.7% pertenencia al grupo de 20 a 29 años, el 28.2% al de 30<sup>a</sup> 39 años, el 21.7% al de 40<sup>a</sup> 49 años, el 13.3% al grupo de 50 a 59 años y el 8.1 a mayores de 60 años. Para la reinfección el 26.8% pertenecía al grupo de 20 a 29 años, el 33.6% de 30 a 39 años, el 25% de 40 a 49 años, el 11.6% de 50 a 59 años y el 3% a mayores de 60 años.

En el primer episodio el 52.7% eran mujeres y el 47.3% hombres. Para la reinfección el 58.1% fueron mujeres y el 41.9% hombres. En cuanto a la ocupación, tanto en la primera infección como en la reinfección lo más frecuente fue ser empleados con 61.3% y 54.7 %, seguido de otras ocupaciones con 10.0 y 12.2 respectivamente ( $p < 0.001$ ), el ser trabajador de la salud para la primera infección tuvo un porcentaje de 6.8% y de 16.3% para la reinfección, el pertenecer a otras ocupaciones fue de 93.2% para la primera infección y de 83.7 para la reinfección. (Tabla 1.1 y figura 5).

## Características Clínicas

Respecto a la sintomatología del cuadro cínico, para la primera infección los síntomas más frecuentes fue la tos con 80%, cefalea con 79%, fiebre 62%, odinofagia 61%, mialgias con 56% y los menos frecuentes, polipnea con 1.1, cianosis con 1.1 y coriza con 2.0. Para la reinfección dentro de los principales síntomas se encontró cefalea con 82.6%, tos con 76.8%, fiebre con 62.9%, mialgias con 62.3%, odinofagia con 60.4% y dentro de los menos frecuentes, polipnea con 0.8, cianosis con 0.8 y coriza con 1.7. (Tabla 1.2)

En cuanto a las comorbilidades para la primera infección la más frecuente fue el antecedente de Hipertensión Arterial con 12.6, seguido de obesidad con 11.1%, Diabetes Mellitus con 8.6% y tabaquismo con 6.1. las comorbilidades menos frecuentes fueron anemia hemolítica con 0.05% enfermedad neurológica y hepática con 0.1%. para la reinfección los antecedentes más frecuentes fue obesidad con 11.5%, Hipertensión con 9.5%, Diabetes Mellitus con 6%, y el antecedente de tabaquismo con 5.6%. los antecedentes menos frecuentes fue anemia hemolítica, enfermedad neurológica y enfermedad hepática crónica con 0.4% cada una de ellas. (tabla 1.2)

Respecto al tipo de manejo y las complicaciones, en el primer episodio de infección 72.3% tuvo un manejo ambulatorio y el 27.7% hospitalizados, de los pacientes hospitalizados el 1.9% requirió ingreso a UCI y el 2.7% requirió intubación. (Tabla 1.2).

En los casos de reinfección, el 95.6% fueron pacientes ambulatorios y el 4.4% hospitalizados. De los pacientes hospitalizados, el 0.1% fue ingresado a UCI, el 0.3% requirió intubación dentro de su manejo y el 2.3% desarrolló neumonía. (Tabla 1.2)

El intervalo de tiempo entre el primer episodio de infección por SARS-CoV-2 y la primera reinfección tuvo una mediana de 453 días (percentil 25/75 333-574 días), entre la primera reinfección y la segunda reinfección una mediana de 183 días (percentil 25/75 140-309) ( $p < 0.001$ ).

## Asociación de la reinfección por SARS-CoV-2 y factores sociodemográficos

En cuanto a la asociación a reinfección por SARS-CoV-2, se encontró al sexo femenino con tasa de incidencia de 18.9 por 100 mil persona- día, HR 1.45 (IC 95% 1.43-1.47)  $p < 0.001$ . La

edad por grupo de edad 30 a 39 años con tasa de incidencia de 19.3 por 100 mil persona- día HR 1.12 (IC 95% 1.10-1.14), 40 a 49 años con tasa de incidencia de 18.8 por persona- día HR 1.06 (1.04-1.08) y 50 a 59 con tasa de incidencia de 13.6 por 100 mil persona- día HR 0.74 (IC 95% 0.73-0.76) en el grupo de 60 años y más con una tasa de incidencia de 5.5 por 100 mil persona- día HR 0.28(IC 95% 0.27-0.30) (p de tendencia <0.001). (Tabla 2.1)

En la ocupación y su asociación con reinfección el ser trabajador de la salud obtuvo una tasa de incidencia de 28.2 por 100 mil persona- día HR 1.79 (IC 95% 1.77-1.82),  $p < 0.001$ . (Tabla 2.1)

### Asociación de la reinfección por SARS-CoV-2 y factores Clínicos

En lo referente a las características clínicas y su asociación con reinfección se encontró el antecedente de EPOC con una tasa de incidencia de 6.9 por 100 mil persona- día HR 0.44 (IC 95% 0.3-0.49), Diabetes Mellitus con tasa de incidencia de 11.5 por 100 mil persona- día HR 0.62 (IC 95% 0.60-0.63), al asma con tasa de incidencia de 19.3 por 100 mil persona- día HR 1.20 (IC 95% 1.15-1.25), inmunosupresión con tasa de incidencia de 13.8 por 100 mil persona- día HR 0.81 (IC 95% 0.74-0.88), tabaquismo con tasa de incidencia de 15.7 por 100 mil persona- día, la obesidad con tasa de incidencia de 16.5 por 100 mil persona- día HR 0.95 IC 95% (0.93-0.96), la infección por VIH con incidencia de 18.5 por 100 mil persona- día HR 1.15 IC 95% (1.04-1.26), hipertensión arterial con tasa de incidencia de 12.8 por 100 mil persona- día HR 0.70 (IC 95% 0.68-0.71), otras enfermedades crónicas con tasa de incidencia de 16.8 por 100 mil persona- día HR 1.06 (1.02-1.09), enfermedad cardiovascular con tasa de incidencia de 10.7 por 100 mil persona- día HR 0.60 (IC 95% 0.55-0.64) y enfermedad renal crónica con tasa de incidencia de 8.4 por 100 mil persona- día HR 0.49 (IC 95% 0.45-0.53). En cuanto a el manejo ambulatorio se encontró una tasa de incidencia de 17.4 por 100 mil persona- día y HR 3.26 (IC 95% 3.17-3.36). En cuanto a las complicaciones en los pacientes hospitalizados e ingreso a UCI con tasa de incidencia de 9.2 por 100 mil persona-día HR 0.48 (IC 95% 0.41-0.57), el requerir intubación con tasa de incidencia de 6.4 por 100 mil persona- día HR 0.33(IC 95% 0.29-0.37) y neumonía con tasa de incidencia de 8.1 por 100 mil persona- día HR 0.42 (IC 95% 0.40-0.42)  $p < 0.001$ . (Tabla 2.2)

Al realizar análisis de supervivencia por genero a el sexo masculino se encontró que el 97% se encontraba sin presentar el evento de interés reinfección a los 270 días hasta un 86% a los 930 días de seguimiento. Para el sexo femenino se encontró un 97% a los 270 días hasta un 81% a los 933 días de seguimiento (Log-rank <0.001). (Figura 6)

Al realizarlo por grupo de edad, para el grupo de 20 a 29 años 97% se encontró sin el evento de interés reinfección a los 270 días de seguimiento y un 84% para los 928 días. para el grupo de 30 a 39 años se encontró un 97% a los 270 días hasta un 79% a los 931 días. Para el grupo de 40 a 49 años un 97% a los 270 días hasta un 80% a los 928 días. Del grupo de 50 a 59 años un 98% a los 270 días hasta un 87% a los 933 días y para el grupo de 60 años y más un 99% a los 270 días hasta un 94% a los 926 días (Log-rank <0.001). (Figura 7)

Para los no trabajadores de la salud se observó un 97% sin reinfección a los 270 días hasta un 86% a los 933 días. Para los trabajadores de la salud un 96% se encontraba sin reinfección a los 270 días hasta un 72% a los 929 días (Log-rank <0.001). (Figura 8)

En cuanto a los antecedentes de padecimientos crónicos, para aquellos sin antecedente de Diabetes Mellitus se encontró un 97% sin reinfección a los 270 días hasta un 83% a los 931 días. Por su parte aquellos con antecedente de Diabetes se encontró un 98% sin reinfección a los 270 días hasta un 89 % a los 933 días (Log-rank <0.001). para aquellos sin asma se encontró un 97% a los 270 días hasta un 83% a los 931 días, en quienes tenían este antecedente se observó un 97% a los 270 días hasta un 80% a los 933 días (Log-rank <0.001). para aquellos sin antecedente de tabaquismo un 97% se encontró sin desarrollar la reinfección hasta un 83% a los 933 días de seguimiento, en quienes si tenían el antecedente un 97% no desarrolló reinfección a los 270 días hasta un 84% a los 930 días (Log-rank <0.001). para hipertensión arterial, el no antecedente se observó un 97% a los 270 días hasta un 83% a los 933 días, en aquellos con el antecedente presente un 98% a los 270 días hasta un 88% a los 925 días (Log-rank <0.001). para aquellos sin antecedente de obesidad un 97% no desarrollo reinfección a los 270 días hasta un 83% a los 933 días y en quienes si contaban con este antecedente un 97% a los 270 días hasta un 84% a los 931 días (Log-rank <0.001). En aquellos sin antecedente de VIH un 97% se observó sin reinfección a los 270 días hasta un 83% a los 933 días, mientras para aquellos con el antecedente presente se encontró un 96% a los 270 días hasta un 84% a los 915 días (Log-rank <0.001). para enfermedad cardiovascular, en aquellos sin antecedente

se encontró un 97% a los 270 días hasta un 83% a los 933 días y para quienes contaban con dicho antecedente un 98% a los 270 días hasta un 89% a los 923 días (Log-rank <0.001). para enfermedad renal en quienes no tenían este antecedente se observó un 97% a los 270 días y hasta un 83% a los 933 días, con antecedente se observó un 98% a los 270 días hasta un 92% a los 910 días (Log-rank <0.001). (Figuras 9-16)

Respecto al tipo de manejo, en aquellos que requirieron hospitalización se encontró un 99% sin desarrollar reinfección hasta un 93% a los 930 días, para el manejo ambulatorio se encontró un 97% a los 270 días hasta un 81% a los 933 días (Log-rank <0.001). (Figura 17)

En cuanto a las complicaciones en los pacientes que requirieron hospitalización para aquellos sin intubación se encontró un 97% sin reinfección a los 270 días hasta un 83% a los 933 días. En aquellos que requirieron ser intubados se encontró un 99% sin reinfección a los 270 días hasta un 94% a los 928 días (Log-rank <0.001). los que no desarrollaron neumonía se encontró un 97% a los 270 días hasta un 83% a los 933 días, mientras que para los que si desarrollaron neumonía se encontró un 99% a los 270 días hasta 92% a los 930 días sin reinfección (Log-rank <0.001). Para aquellos que no requirieron ingreso a UCI se encontró un 97% sin haber desarrollado reinfección a los 270 días hasta un 83% a los 933 días, mientras que para aquellos que si lo requirieron un 98% a los 270 días hasta un 91% a los 928 días (Log-rank <0.001). (Figuras 18-20)

En lo que respecta a las oleadas epidémicas, se observó para la 1ra ola que el 98% se encontraba sin desarrollar el evento de interés reinfección a los 270 días y de 85% a los 933 días (Log-rank <0.001), para la 2da ola el 98% se encontraba sin desarrollar reinfección y el 88% a los 721 días (Log-rank <0.001), para la 3ra oleada el 96% se encontraba sin desarrollar reinfección a los 270 días y el 93% a los 483 días (Log-rank <0.001), para la 4ta ola el 97% se encontraba libre de reinfección para los 270 días y 89% a los 638 días (Log-rank <0.001), para la 5ta ola que el 99% se encontraba sin desarrollar el evento de interés reinfección a los 180 y 270 días (Log-rank <0.001). (Figura 21)

### Análisis multivariado

En el modelo 1 ajustado por oleada epidémica se encontró para el sexo femenino HR 0.90 (IC 95% 0.73-1,10) p 0.31, en el grupo de edad de 20 a 29 año HR 0.88 IC 95% (0.47-1.63), 30 a

39 años HR 1.003 IC 95% (0.56-1.81) 40 a 49 años HR 1.09 (IC 95% 0.57-1.80), de 50 a 59 años HR 0.80 (IC 95% 0.45-1.45) y 60 y más HR 0.91 IC 95% (0.51-1.62). (Tabla 3)

En cuanto a las oleadas epidemiológicas, en el modelo 2 se encontró HR 1.93 (IC 95% 0.42-2.62) para la 2da ola, HR 2.95 (IC 95% 0.09-4.16) para la 3ra, HR 3.43 IC 95% ( 2.26-5.22) para la 4ta y HR 12.43 IC 95% (2.89-53.6)  $p < 0.001$ . (Tabla 3)

El ser trabajador de la salud para el modelo 2 HR 1.96 (IC 95% 1.14-3.36)  $p < 0.01$ . (Tabla 3).

Para el objetivo secundario, La distribución de la tasa de incidencia de reinfección por oleada epidémica para aquellos que se infectaron en la primera ola y se reinfectaron en esa misma ola de 5.2 IC 95% (4.8-5.5), si la reinfección fue en la 2da o 3ra ola tasa de incidencia de 2.5 IC 95% (2.6-2.9), 4ta ola tasa de incidencia 26.8 IC 95% (26.2-27.3) o 5ta ola con incidencia de 26.8 IC 95% (26.1-27.5). para aquellos con primer episodio en la 2da ola y reinfección en esa misma ola tasa de incidencia de 3.1 IC 95% (3.0-3.3), reinfección en la 3ra ola tasa de incidencia de 2.3 IC 95% (2.2-2.4), 4ta ola con tasa de incidencia de 23.9 IC 95% (23.5-24.3) y 5ta ola con tasa de incidencia de 27.0 IC 95% (26.5-27.5). Si la primera infección fue durante la 3ra ola y la reinfección en esa misma oleada tasa de incidencia de 4.0 IC 95% (3.9-4.2), durante la 4ta oleada con tasa de incidencia de 14.4 IC 95% (14.1-14.6) o en la 5ta ola con incidencia de 25.8 IC 95% (25.4-26.2). para los casos de primer episodio durante la 4ta ola y reinfección en esa misma oleada tasa de incidencia de 5.5 IC 95% (5.4-5.7) o en la siguiente oleada con incidencia de 20.2 IC 95% (19.9-20.5). en lo que va de la 5ta ola la tasa de reinfección en esa misma ola fue de 5.3 IC 95% (5.1-5.6). (Figura 22 y tabla 4.)

## **12. Discusión**

La actual pandemia causada por COVID-19 ha generado gran impacto a nivel mundial, siendo motivo de estudio el comportamiento del virus que se ha caracterizado por la presencia de mutaciones que conlleva a la circulación de nuevas variantes de SARS-CoV-2, que generan nuevos retos en cuanto a la protección conferida por una infección previa, así como por la vacunación, por lo que los casos de reinfección por SARS-CoV-2 cobran cada vez más importancia y con ella los factores que se relacionan a su aparición.(34)

En este estudio se indagó la incidencia de la reinfección por SARS-CoV-2 y los factores sociodemográficos y clínicos que se asocian a su aparición.

De acuerdo a la hipótesis planteada al inicio de este estudio se planteó que la incidencia de la reinfección sería de al menos 3%, así como que la presencia de factores clínicos (presencia comorbilidades como hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, obesidad, tabaquismo, cuadro clínico, requerimiento de hospitalización en la primera infección) y sociodemográficos (sexo femenino, ser trabajadores de la salud) se asociarían a un mayor riesgo de presentar reinfección por SARS-CoV-2 en pacientes mayores de 19 años que fueron atendidos en el Instituto Mexicano del Seguro Social. Cabe mencionar que si bien el objetivo de este estudio fue el cálculo de la tasa de incidencia de reinfección, debido a la falta de información que constituyó parte del vacío del conocimiento en los estudios disponibles al inicio de esta investigación en referente a esta medida, la hipótesis fue planteada respecto a los escasos datos encontrados en ese momento, para este estudio se encontró una tasa de reinfección de 16.2 (IC<sub>95%</sub> 16.1-16.3) x 100 mil persona-día, que si analiza como una proporción esta fue de 4.4% lo cual respalda a nuestra hipótesis planteada, congruente con lo observado en los primeros estudios sobre la reinfección y siendo esta mayor a lo reportado por el estudio de O Murchu E. et al. (3% vs 4.4%).(13)

En lo relacionado al sexo con mayor riesgo de reinfección, los resultados que obtuvimos son acordes a lo que se planteó en la hipótesis y a la bibliografía existente, en donde el sexo con mayor riesgo de reinfección fue el femenino (HR1.45 (IC<sub>95%</sub> 1.43-1.47) p<0.001).(29)

En lo que respecta a los factores clínicos en los resultados de este trabajo la presencia de comorbilidades únicamente la hipertensión arterial sistémica fue la que se asoció a la

reinfección con HR de 1.05 (IC<sub>95%</sub> 1.02-1.07) y valor de  $p < 0.001$ , siendo esto acorde a lo sabido respecto a la hipertensión arterial que se ha considerado desde el inicio de la pandemia como un factor de riesgo para infectarse por el virus SARS-CoV-2 y su mayor importancia a radicado en constituirse en un factor de riesgo además para el desarrollo de un cuadro clínico más grave, esto en relación a que el virus SARS-CoV-2 se unen a sus células diana a través de la proteína espícula (S), cuya unidad de superficie S1 se acopla a la enzima convertora de angiotensina 2 como receptor, aunado a su participación en el proceso proinflamatorio que favorece la persistencia del virus SARS-CoV-2 en el organismo, siendo esto también observado en las diferentes series revisadas se observa la relación estrecha entre el antecedente de Hipertensión Arterial y el curso evolutivo desfavorable en pacientes con COVID-19.(35–38)

Otros antecedentes que se encontraron con significancia son VIH con HRa 1.33 (IC<sub>95%</sub> 1.20-1.50) y valor de  $p < 0.001$  y el antecedente de Asma con HRa 1.12 (IC<sub>95%</sub> 1.10-1.17) valor de  $p < 0.001$ , que podría explicarse respecto al VIH por el estado de inmunodepresión que esta patología genera con el consecuente sistema inmunitario comprometido que les hace vulnerables a las infecciones oportunistas y a una mayor progresión de la enfermedad por VIH. y en lo que respecta al asma es acorde a lo encontrado en otros estudios, en donde el asma genera un mayor riesgo de infección y reinfección por SARS-CoV-2, esto podría deberse a que dicha patología se ha calificado como una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, considerada como un factor de mayor susceptibilidad de contraer SARS-CoV-2, o bien, ser una irrevocable causa de condicionar daño pulmonar severo.(39)

En lo que respecta a la obesidad, tabaquismo y diabetes no se pudo demostrar su asociación con la reinfección, sin embargo, estos resultados deben tomarse con cautela, ya que no puede hacerse conclusiones al desconocerse el estado de control de dichas comorbilidades en el momento de la infección y reinfección por SARS-CoV-2.

En cuanto al tipo de manejo en la primera infección por SARS-CoV-2 aquellos que fueron manejados ambulatoriamente se asociaron a un mayor riesgo de reinfección con HRa 1.95 (IC<sub>95%</sub> 1.89-2.03) y valor de  $p < 0.001$ , que si bien no apoya a nuestra hipótesis planteada ya que desde el comienzo de los casos de reinfección no quedaba claro si el presentar un cuadro clínico grave que conllevara a requerir hospitalización pudiera conferir una respuesta inmunitaria que conllevara a mayor protección a futuras reinfecciones, resultados que más adelante fueron

sustentados en el estudio de en donde se observó que la mediana de títulos de anticuerpos fue mayor en aquellos paciente sintomáticos que requirieron manejo hospitalario. (40,41) Esto se corresponde con el estudio realizado en Qatar por Baden L. et al., donde los casos de reinfección tenían un 90 % menos de probabilidades de requerir hospitalizaciones y muerte en comparación con la primera infección. Nuestros resultados difieren de los reportados por Jiménez-Saab N. et al., donde el 45% de los casos de reinfección requirieron hospitalización, siendo la sintomatología más severa que la primera infección por SARS-CoV-2. Que de acuerdo con el estudio de Li H. et al. Podría deberse a que en la reinfección se observado que la replicación viral se da en las vías respiratorias alta, sin llegar al pulmón, lo que conlleva a un cuadro clínico con síntomas leves que no requieren hospitalización para su resolución de manera ambulatoria, aunado a que los casos de reinfección han sido más frecuentes en aquellos pacientes que en la primera infección de SARS-CoV-2 presentaron un cuadro clínico leve con respuesta serológica baja o nula ante una reinfección. (42–45)

De los pacientes que ameritaron manejo hospitalario, respecto al episodio inicial, el 6.9% requirió ingreso a unidad de cuidados intensivos, mientras que para los casos de reinfección el porcentaje fue de 3%. En el manejo intrahospitalario de los pacientes con un primer episodio, en nuestro estudio el 0.5% de los casos hospitalizados fueron intubados durante algún momento de la hospitalización, mientras que en la reinfección fue del 6.3%. Resultados similares a los publicados en el estudio de Dos Santos L. et al., en donde solo 6% de los pacientes re infectados requirieron ingreso en UCI, sin embargo, el porcentaje de intubación en nuestro estudio fue mayor que en la primera infección. (46,47)

En cuanto al tiempo transcurrido entre la primera infección por SARS-CoV-2 y la primera reinfección encontramos una mediana de 453 días (p25-p75, 333-574), siendo estos resultados diferentes a los resultados del estudio por Baden L. et al, siendo la mediana de tiempo entre ambos de 277 días (rango intercuartílico de 179 a 315 días), el realizado por Jiménez-Saab N. et al, en México con una media de 65,8 días y un máximo de 71 días y Dos Santos et al. con una media de días del 50,5% y un máximo de 134 días y el estudio de Al-Aly Z. et al, mediana de 79 días (RIC 48-119) entre la primera infección y la reinfección.(2,21). En cuanto a la mediana de tiempo entre la primera y la segunda reinfección, en el estudio se encontró una mediana de 183 días (percentil 25/75 140-309 días), siendo mayor que el reportado por Al-Aly

Z. et al, en donde se reportó una mediana de 65 días. Para la realización de esta investigación respecto al tiempo entre la primera infección y la infección se tomó un periodo mayor o igual de 45 días entre ambas infecciones para considerarse una infección, esto de acuerdo a lo establecido en el Lineamiento Estandarizado para la Vigilancia Epidemiológica y por Laboratorio de la Enfermedad Respiratorio Viral en su última actualización, sin embargo, es de importancia mencionar que según la OMS el periodo de tiempo entre ambos episodios de enfermedad es mayor o igual a 90 días, en nuestro estudio respecto a la mediana de días también va acorde a la definición de la OMS, pero no menos importantes aquel porcentaje de reinfecciones que ocurren de los 45 hasta antes de los 90 días establecidos por la OMS, punto que ha sido retomado en algunos estudios como el de Nevejan L et al. , en donde se plantea la necesidad de reorientación de las políticas y consideración de un periodo más temprano para la identificación de casos de reinfección. (48)

En este estudio se encontró que la frecuencia de reinfección fue mayor durante la cuarta ola epidemiológica, estos resultados son consistentes con los observados en el estudio realizado en Sudáfrica por Pulliam J. et al, donde el riesgo de reinfección por SARS-CoV-2 fue mayor durante la 4ª ola en 83.9%, sin embargo, al realizar el cálculo de la tasa de incidencia por oleada epidémica, cabe destacar de la mayor tasa de incidencia se infectaron en la 2da ola y se reinfectaron en la 5ta oleada con 27 por 100,000 persona- día, seguido de los que se infectaron en la primera ola y se reinfectaron en la 4ta y 5ta ola. Al realizar el análisis multivariado en este estudio se encontró mayor riesgo de reinfección en la 3ra y 4ta oleada (HRa 2.17 IC 95% 2.12-2.22 Y HR 1.88 IC 95% 1.83-1.93 respectivamente), lo que sugiere que estos resultados fueron impulsados por la circulación de Ómicron a finales de noviembre de 2021 en Sudáfrica y a partir del 3 de diciembre de 2021 en México con la aparición de los primeros casos a consecuencia de dicha variante. (43,44,49,50)

En el caso de la ocupación reportada en el primer episodio de contagio, en nuestro estudio el ser trabajador de la salud fue el 6.8% y para la reinfección la frecuencia aumento al 16.3%, siendo similares a los resultados del estudio de Dos Santos L. et al, en donde el 91% de los pacientes que presentaron reinfección eran trabajadores de la salud. Al realizar el análisis multivariado el ser trabajador de la salud arrojó un mayor riesgo de reinfección (HR 1-41, IC 95% 1.39-1.44) con resultados similares a los de Hall V. et al, en donde guarda relación la

constante exposición al virus de los trabajadores de la salud relacionados con el laborar de forma constante en área de atención de paciente con COVID-19 que debido a su padecimiento y complicaciones ameritan la realización de procedimientos invasivos generadores de aerosoles, que según el estudio de Robles-Pérez E et al., aumenta el tiempo de propagación del virus SARS-CoV-2 en los aerosoles que estos procedimientos generan y por ello los trabajadores de la salud presenten un mayor riesgo de infección y reinfección por SARS-CoV-2. (51–56)

Con respecto a la sintomatología, los síntomas más frecuentes fueron tos con 80%, cefalea en el 79% y fiebre 62% en el primer episodio y de cefalea con 82.6%, tos 76.8% y fiebre 62.9% en la reinfección. En el estudio de Jiménez-Saab N. et al., en sus resultados se reportaron sintomatología similar, siendo reportados en dicho estudio con mayor frecuencia en la primera infección: cefalea, hiposmia, tos y fiebre y en reinfección: fiebre, tos y cefalea. Luo L. et al. difiere en sus resultados con respecto a nuestros resultados en los síntomas de reinfección, siendo los más frecuentes tos, odinofagia y fatiga. En el estudio de Dos Santos L. et al., en la primera infección por SARS-CoV-2 los síntomas más frecuentes fueron cefalea, astenia, mialgias y odinofagia, y en los casos de reinfección cefalea, astenia, mialgias, rinorrea, y odinofagia, siendo los síntomas más frecuentes sintomatología compatible con cuadros leves de acuerdo también en lo reportado por el estudio de Murillo-Zamora, en donde el 80.5% de los re infectados presentaron sintomatología leve. (8,26,27,57)

Por otra parte, en los casos de las comorbilidades, las que presentaron con mayor frecuencia fue Hipertensión Arterial, Obesidad y Diabetes Mellitus para el primer episodio de infección por SARS-CoV-2.(58) Para la reinfección las más frecuentes fueron Obesidad, Hipertensión Arterial y Diabetes mellitus, siendo estos resultados similares a los de Jiménez Saab N. et al., en cuyos resultados la comorbilidad más frecuente en este grupo de casos fue el sobrepeso u obesidad en los 62 % seguido de los pacientes sin comorbilidades y finalmente los que tenían hipertensión arterial pero que además padecían obesidad. Por su parte, Dos Santos L. et al., en su estudio de casos y controles, reportaron una frecuencia de comorbilidades en el 45,5% de los pacientes que presentaron reinfección, siendo la obesidad en el 30,3% y el sobrepeso en el 39,4% las comorbilidades más frecuentes. (8,26,58,59)

En lo que respecta a la vacunación, para aquellos que tuvieron un esquema de vacunación completo, así como inmunidad por vacunación, entendida esta como el trascurso de tiempo específico establecido para cada tipo de vacuna para considerar que se ha generado una inmunidad, en el análisis multivariado se encontró HRa de 9.60 (IC 95% 9.40-9.80), mientras que para aquellos sin esquema de vacunación o esquema incompleto se obtuvo HRa 13.4 (IC 95% 12.4-14.4) valor de  $p < 0.001$  para ambas variables. Es de esperar según lo documentado en otros estudios, como el de que los pacientes vacunados tienen menos probabilidades de infección que aquellos que no están vacunados, sin embargo es importante tomar en cuenta que en el momento de la infección puede que la inmunidad conferida por la vacuna ya no se encuentre en niveles óptimos para prevenir la infección o bien esta esté presente pero no sea la adecuada para aquellas variantes que generan escape inmunológico variantes mutantes que han circulado a lo largo de la pandemia, por lo que aun en los vacunados existe ese riesgo de reinfección.(60–62). Estos datos deben tomarse con cautela, ya que la información obtenida de la plataforma SINOLAVE tiene la limitante de no poder actualizar el esquema vacunal de los pacientes re infectados, por lo que se podría incurrir en un sesgo de información no diferencial.

Dentro de las fortalezas de este estudio destaca el gran tamaño de muestra, al ser realizado a nivel nacional en el IMSS, mediante el uso de la base de datos de la plataforma SINOLAVE, que cuenta con más de 7 millones de registros, que si bien se realizó el cálculo del tamaño mínimo de muestra , se incluyeron a todos los sujetos registrados en la base de datos de SINOLAVE, lo que contribuyó a mejorar la precisión del estudio, que se observa en la estrechez y precisión de los intervalos de confianza, además de ser de los primeros estudios en el IMSS a nivel nacional que aportan información sobre la tasa incidencia de reinfección por SARS-CoV-2 y contribuyen a identificar los factores sociodemográficos y clínicos que se asocian a ella. También destaca dentro de estas fortalezas, el largo periodo de estudio que se incluyó para el seguimiento de la cohorte desde el 1 de marzo de 2020 con el inicio de la pandemia hasta el 26 de septiembre del 2022 tras haber concluido la 5ta oleada epidémica (2 años y medio), con lo que se abarcan las 5 oleadas epidémicas que se han vivido en México. Se tomaron en cuenta los registros de los 35 Órganos de Operación Administrativa Desconcentrados del IMSS, con lo que se garantiza que la distribución de los atributos de los pacientes que conforman dicha fuente de datos secundaria es representativa a nivel nacional para nuestro país, que si bien dentro de las limitaciones está que este trabajo solo fue realizado en el IMSS, el haber incluido registros

de todos los estados mejora la validez externa del estudio al estar incluidas población representativa.

Otras de las fortalezas de este estudio es que los casos de reinfección fueron corroborados mediante pruebas de laboratorio RT-PCR y PAR, siendo la PCR el gold standard para el diagnóstico de SARS-CoV-2, sin embargo, con la aprobación e implementación de la prueba rápida de antígeno se ha convertido en la prueba predominantemente realizada por su disponibilidad y facilidad en su realización y obtención de resultados lo que permite mayor certeza de que nos encontramos ante casos de reinfección y contribuye a la validez del estudio. En lo referente a la reinfección por SARS-CoV-2, es importante tomar en cuenta que la tipificación genómica de las variantes causantes de cada uno de los episodios es de gran relevancia, la cual, debido al Sistema de Vigilancia Epidemiológica establecido en nuestro país, la tipificación genómica no se encuentra disponible para todos los casos que consecuentemente a lo largo de la pandemia han presentado reinfección, por lo que no fue posible la identificación de las cepas causantes de los casos de primera infección y reinfección por SARS-CoV-2, siendo esta una limitación para el estudio.

Otro punto que cobra importancia en la reinfección es la inmunidad que genera un primer episodio de infección, así como la generada por la vacunación, si bien en este estudio no se midió la titulación de anticuerpos, la inmunidad se tomó en cuenta de manera indirecta, mediante el tiempo en que se presentaron los episodios de infección por SARS-CoV-2 y el tiempo mínimo necesario para que la vacuna genere inmunidad entre aplicaciones, según lo establecido por el laboratorio de cada biológico disponible.

Otras de las fortalezas es el diseño de estudio de cohorte, siendo este diseño de entre los diseños epidemiológicos observacionales de más alta jerarquización en la evidencia científica que aporta, siendo de sus principales ventajas el partir de los factores de riesgo hacia el evento de interés, lo cual evita la ambigüedad temporal. El estudio fue mayor a dos años, lo que permite identificar un mayor número de reinfecciones.

Para el cálculo de la tasa de reinfección por SARS-CoV-2 se realizó dicho calculo a nivel nacional en el IMSS, así para las principales OOAD, que aporta información específica de este estimador puntual como medida de frecuencia de reinfección para cada uno de los estados de

nuestro país que pudiera variar de acuerdo a la distribución de los factores de riesgo de su población. Durante la realización de este trabajo, se identificó que la tasa de incidencia de reinfección por SARS-CoV-2 sufrió variaciones durante el paso de cada una de las 5 oleadas epidémicas por las que ha pasado nuestro país, por lo que como un objetivo secundario se realizó el cálculo de la tasa de incidencia de la reinfección por cada oleada epidémica respecto a la oleada en que estos sujetos tuvieron la primera infección por SARS-CoV-2, esto nos ayuda a poder identificar de manera indirecta, la variante circulante que pudo haber contribuido a la tasa de incidencia de reinfección por SARS-CoV-2.

Dentro de sujetos que se incluyeron en el estudio se encuentran tanto pacientes con manejo ambulatorio como hospitalizados lo que aporta a la validez externa del estudio en el momento de generalización de los datos.

También se identificó limitaciones del estudio, dentro de ellas destacan que se excluyeron a los registros de pacientes asintomáticos, esto debido a que la vigilancia epidemiológica de COVID-19 en México se basa en la identificación de los casos sintomáticos, partiendo de la definición operacional de caso sospecho de Enfermedad Respiratoria Viral establecida en el Lineamiento Estandarizado para la Vigilancia Epidemiológica y por Laboratorio de la Enfermedad Respiratoria viral y es a los casos sintomáticos que acuden a valoración médica, a los que se realiza el protocolo de estudio y también, con base en lo establecido en el citado lineamiento, son candidatos a toma de muestra para confirmación diagnóstica y se registran en el sistema de información específico para el IMSS que es el SINOLAVE. En cuanto a los casos asintomáticos debido a la complejidad y los altos costos que representa su seguimiento, no se cuenta con registro de ellos, ya que es necesario la realización de estudios longitudinales con muestreo secuencial después de la infección por SARS-CoV-2 para su identificación. Por lo que a nivel institucional no se cuenta aún con alguna plataforma de registro de dichos casos, motivos que conllevaron a realizar esta investigación de acuerdo a los recursos disponibles en el IMSS para la realización de esta investigación, por lo que los datos que aportamos respecto a la tasa de incidencia deben ser interpretados tomando en cuenta esta limitación, ya que dichos casos de reinfección por SARS-CoV-2 que fueron asintomáticos aportan a la tasa de incidencia de reinfección y es importante tomar en cuenta que hasta el momento, la información disponible respecto a la frecuencia de pacientes asintomáticos según los estudios realizados en diversas

partes del mundo han generado resultados variados, en un estudio islandés, el 0,8% de las personas testadas a través de invitación abierta fueron positivas para SARS-CoV-2, mientras que en población seleccionada aleatoriamente fueron el 0,6%.(30,63)Por otra parte, de datos obtenidos a partir del sistema de vigilancia de China y de algunas series de casos, se reporta una proporción de infectados asintomáticos que oscila entre el 0,5% y el 10,7%, según estos estudios, los casos sintomáticos son los que han constituido el mayor porcentaje de casos de infección por SARS-CoV-2, aunque hay que considerar que con el avance en la vacunación de los diferentes grupos poblacionales con el actual plan nacional de vacunación, pudiera conllevar que los casos de reinfección sean con síntomas más leves o incluso asintomáticos, a fin de generar un mejor acercamiento de la tasa de incidencia se realizó el cálculo de los intervalos de confianza al 95%, a fin que estos puedan ser útiles para conocer la magnitud y precisión del estimador puntual que calculamos.(30,64–66)

En lo que respecta a la vacunación contra SARS-CoV-2, debido a que este estudio la información fue obtenida de fuentes secundarias de la base de datos generada por la plataforma SINOLAVE, que tiene como limitante que el antecedente de vacunación no se actualiza entre ambos episodios de infección por SARS-CoV-2, por lo que no se tiene datos a este respecto. También es importante tomar en cuenta, que la información requisitada en la plataforma es mediante llenado del estudio epidemiológico por autorreporte, lo que conlleva la limitante de olvido por parte de los pacientes en cuanto a las fechas de aplicación de los biológicos, tipos de biológicos que se aplicaron y no se tiene la certeza de su corroboración por el personal que requisita la información con algún comprobante oficial de vacunación, esto pudiendo comprometer dicha información capturada de manera no diferencial.

Otra de las limitaciones es que no fue posible el tomar en cuenta el control metabólico inicial y sus cambios entre los episodios de reinfección de SARS-CoV-2, que pudiera guardar relación en cuanto a la gravedad del cuadro clínico entre ambas infecciones. Esta limitación se presentó debido a que el registro de las comorbilidades en la plataforma únicamente se ingresa de manera dicotómica por autorreporte de los pacientes, lo que podría explicar que estas no arrojaran riesgo para la reinfección en nuestros resultados.

Dentro de los sesgos que se han identificado en este estudio se encuentra al tomar en cuenta que la información para la realización de este estudio fue extraída de fuentes secundarias,

información que es capturada en las diversas unidades del IMSS, en donde participan en su captura personal de la salud, así como personal administrativo que pudiera no contar con el conocimiento de terminología médica que se encuentra presente tanto en el estudio epidemiológico como en la plataforma SINOLAVE en donde se realiza el registro, por lo que la información generada por la base de datos debe ser tomada con cautela ya que se podría estar incurriendo en un sesgo de información no diferencial.

Sesgo de selección: Al excluirse a los pacientes asintomáticos, que también aportan a los casos de reinfección, pero por las limitantes expuestas anteriormente no se tiene registro de ellos y para fines de esta investigación no fue posible tomar en cuenta.

Sesgo de deseabilidad social, que está dado al existir la posibilidad de que durante la entrevista con el paciente para el llenado del estudio epidemiológico el paciente omita, modifique o exagere la información real de algunas de las variables importantes para este estudio, esto por conveniencia personales de los pacientes u otros motivos, lo que pudo afectar los resultados de la investigación.

Sesgo de susceptibilidad pronóstica: dado en los trabajadores de la salud, quienes al tener un mayor acceso a las pruebas diagnósticas, pudiera conllevar a un mayor número de casos identificados como reinfección.

### **13. Conclusión**

De los resultados obtenidos de la presente investigación se encontró que la tasa de incidencia de reinfección por SARS-CoV-2 en la población mayor de 19 años atendida en el IMSS desde el inicio de la pandemia en el 2020 México hasta la semana epidemiológica 33 (26 de septiembre de 2022) fue de 16.2 por 100 mil persona- día con IC 95% 16.1-16.3.

En cuanto a las asociaciones que se plantearon al inicio de esta investigación, en lo respecta a los factores sociodemográficos se encontró que de acuerdo con lo redactado en nuestra hipótesis el pertenecer al sexo femenino aumenta el riesgo de reinfección por SARS-CoV-2 con HR 1.45 (IC 95% 1.43-1.47)  $p < 0.001$ , dicha asociación permaneció aun en los modelos ajustados (HRa 1.35 IC 95% 1.34-1.37,  $p < 0.001$ ). el pertenecer al grupo de edad de 30 a 39 (HRa 1.12 IC 95% 1.10-1.14,  $p < 0.001$ ) o 40 a 49 años (HR 1.12 IC 95% 1.10-1.13,  $p < 0.001$  respectivamente) también se asoció de manera significativa con la reinfección. Por su parte, el ser trabajador de la salud se asoció a la reinfección de manera significativa en todos los modelos (HRa 1.41 IC 95% 1.3-1.44,  $p < 0.001$ ). en cuanto a la oleada epidémica el mayor riesgo de reinfección se encontró en la oleada 3ra y 4ta (HRa 2.14 IC 95% 2.08-2.19,  $p < 0.001$ ; HR 1.84 IC 95% 1.80-1.90,  $p < 0.001$ ). esto de acuerdo a otras investigaciones realizadas en donde se obtuvieron resultados similares.

Para la asociación de la reinfección por SARS-CoV-2 y los factores clínicos dentro de los antecedentes de padecimientos crónicos se encontró a la Hipertensión arterial con HRa 1.05 (IC 95% 1.02-1.07,  $p < 0.001$ ), siendo este padecimiento el más destacado por su asociación en la infección y reinfección por SARS-CoV-2 que también fue demostrado en nuestro estudio. por su parte para la Diabetes Mellitus en los resultados de este estudio se encontró como un factor protector (HR 0.94 IC 95% 0.92-0.97,  $p < 0.001$ ), contrario a lo que se había planteado en la hipótesis, sin embargo, es congruente con estudios realizados actuales en donde no se pudo demostrar su asociación con la reinfección, lo cual puede explicarse por la falta de datos en cuanto al control metabólico de este padecimiento, así como el efecto que pudo haber tenido la vacunación. De igual forma para la obesidad y tabaquismo, no fue posible demostrar que aumenten el riesgo de reinfección, ya que en todos los modelos el HR fue de uno y el valor de  $p$  no fue significativo. Otros antecedentes que se asociaron a la reinfección de manera

significativa fue el antecedente de VIH ( HRa 1.33 IC<sub>95%</sub> 1.20-1.50, p<0.001), así como el asma ( HR 1.12 IC<sub>95%</sub> 1.1-1.17, p<0.001) ambos antecedentes toman importancia como factores de riesgo al generar un estado de inmunosupresión en el caso del VIH, así como un aumento del proceso inflamatorio a nivel pulmonar en el caso del asma que genera un debilitamiento de la respuesta inmunitaria o que esta sea ineficaz, conllevando a un mayor riesgo de reinfección.

En cuanto al tipo de manejo, contrario a lo que se planteó en la hipótesis, el manejo ambulatorio en la primera infección se asoció a un mayor riesgo de reinfección (HR 1.95 IC<sub>95%</sub> 1.89-2.03, p<0.001). dentro de las complicaciones en aquellos pacientes que requirieron hospitalización en la primera infección por SARS-CoV-2, se encontró como factor protector el requerimiento de intubación y el desarrollo de neumonía en el primer episodio de infección (HRa 0.82 IC<sub>95%</sub> 0.72-0.93, p 0.002; HRa 0.90 IC<sub>95%</sub> 0.85-0.93, p<0.001 respectivamente).

En cuanto a lo relacionado con la vacunación, estos resultados deben ser interpretados con cautela, ya que para aquellos con esquema completo en quienes transcurrió el periodo de tiempo mínimo para que esta genere una respuesta inmunitaria se obtuvo ( HR 9.60 IC<sub>95%</sub> 9.40-9.80, p<0.001), mientras que para aquellos sin esquema de vacunación o esquema incompleto sin inmunidad se encontró ( HRa 13.4 IC<sub>95%</sub> 12.4-14.4, p<0.001) que como es evidente el tener un esquema completo con inmunidad si disminuyó el riesgo de reinfección, sin embargo, este resultado lo encontramos como un factor de riesgo de reinfección, cuya interpretación va en sentido de que la vacuna si bien no previene la infección, si tiene alto impacto en la prevención de casos graves, e incluso la muerte.

La reinfección por SARS-CoV-2 con el paso de las oleadas de la actual pandemia se ha ido conociendo más, sin embargo, valdría la pena la realización de otros estudios en donde pueda resolverse la limitante de este estudio en lo relacionado a la vacunación.

De este estudio obtenemos un panorama más amplio de la reinfección a nivel nacional en el IMSS, con el propósito de informar a los diferentes niveles de los factores de riesgo identificados, a fin promover la prevención y control de los mismos, así como el fortalecimiento de la campaña nacional de vacunación y continuar con las medidas sanitarias establecidas como estrategia para mitigar la actual pandemia y su impacto.

#### **14. Referencias bibliográficas.**

1. Pilz S, Theiler-Schwetz V, Trummer C, Krause R, Ioannidis JPA. SARS-CoV-2 reinfections: Overview of efficacy and duration of natural and hybrid immunity. Vol. 209, Environmental Research. Academic Press Inc.; 2022.
2. World Health Organization. Disease outbreak news - China [Internet]. 2020 [cited 2021 Aug 14]. Available from: <https://www.who.int/es/emergencias/disease-outbreak-news/item/2020-DON233>
3. Dirección General de Epidemiología. Lineamiento estandarizado para la vigilancia epidemiológica y por laboratorio de la enfermedad respiratoria viral. 2021 May.
4. Dirección de Información Epidemiológica. 19 informe epidemiológico de la situación de COVID-19. 2021 May 10;
5. Consorcio Mexicano de Vigilancia Genómica. Programa de Vigilancia Genómica del SARS-CoV-2 realizado por el CoViGen-Mex [Internet]. Available from: <http://mexcov2.ibt.unam.mx:8080/COVID-TRACKER/>
6. Organización Panamericana de la Salud. Orientaciones provisionales para la detección de casos de reinfección por SARS-CoV-2. 2020 Oct 29;
7. Kellam P, Barclay W. The dynamics of humoral immune responses following SARS-CoV-2 infection and the potential for reinfection. Vol. 101, Journal of General Virology. Microbiology Society; 2020. p. 791–7.
8. Gabriela Jiménez-Saab N, Uribe-Padilla G, Sánchez-Hernández G, Lira-Rivera L, Cabrera-Rayó A, López-Islas I, et al. ¿Reinfección por SARS-CoV-2 del personal de salud en México? Medicina Interna México [Internet]. 2021;37(2):212–20. Available from: <https://doi.org/10.24245/mim.v37i2.4961>
9. División de enfermedades transmisibles (Datos no publicados). Reinfección por SARS-CoV-2 en el IMSS. Ciudad de México; 2021 Mar.
10. Dirección General de Epidemiología. Lineamiento estandarizado para la vigilancia epidemiológica y por laboratorio de la enfermedad respiratoria viral. [cited 2021 Aug 15]; Available from: <https://www.gob.mx/salud/documentos/lineamiento-estandarizado-para-la-vigilancia-epidemiologica-y-por-laboratorio-de-la-enfermedad-respiratoria-viral>
11. van Elslande J, Vermeersch P, Vandervoort K, Wawina-Bokalanga T, Vanmechelen B, Wollants E, et al. Symptomatic SARS-CoV-2 reinfection by a phylogenetically distinct strain. 2020.

12. Paho. Epidemiological update: Variants of SARS-CoV-2 in the Americas [Internet]. 2021. Available from: <http://www.paho.org/PAHO/WHO,2021>
13. O Murchu E, Byrne P, Walsh KA, Carty PG, Connolly M, de Gascun C, et al. Immune response following infection with SARS-CoV-2 and other coronaviruses: A rapid review. Vol. 31, *Reviews in Medical Virology*. John Wiley and Sons Ltd; 2021.
14. Chaturvedi R, Naidu R, Sheth S, Chakravarthy K. Efficacy of Serology Testing in Predicting Reinfection in Patients with SARS-CoV-2. *Disaster Med Public Health Prep*. 2021 Apr 1;15(2):E29–31.
15. Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Malek JA, Ahmed AA, Mohamoud YA, Younuskunju S, et al. Assessment of the risk of SARS-CoV-2 reinfection in an intense re-exposure setting. Available from: <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa1846/6033728>
16. Kai-Wang To K, Fan-Ngai Hung I, Daniel Ip J, Wing-Ho Chu A, Chan WM, Raymond Tam A, et al. COVID-19 re-infection by a phylogenetically distinct SARS-coronavirus-2 strain confirmed by whole genome sequencing. Oxford University Press for the Infectious Diseases Society of America [Internet]. 2020; Available from: <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa1275/5897019>
17. Ugurel OM, Ata O, Turgut-Balik D. An updated analysis of variations in SARS-CoV-2 genome. *Turkish Journal of Biology*. 2020;44(Special issue 1):157–67.
18. Shah A, Raul M. (RE) currences in COVID-19: (RE)-activation or (RE)-infection? *J Family Med Prim Care*. 2021;10(4):1525.
19. Kim AY, Gandhi RT. Reinfection With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: What Goes Around May Come Back Around. *Clinical Infectious Diseases*. 2021 Nov 2;73(9):e3009–12.
20. Política rectora de vacunación contra el SARS-CoV-2 para la prevención de la COVID-19 en México. Ciudad de México; 2021 Dec.
21. Muñoz M, Mazure RA, Culebras JM. Obesidad y sistema inmune. *Nutr Hosp*. 2004;(6):319–24.
22. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición. Resultados nacionales. 2018.
23. Céspedes G, Eugenia M, Castillo B, Calzado R, Enilda D, Biset F. La COVID-19 en personas hipertensas. 2020; Available from: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=368463477014>

24. Machado-Villarroel L, Montano-Candia M, Abraham Dimakis-Ramírez D. Diabetes mellitus y su impacto en la etiopatogenia de la sepsis [Internet]. 2017. Available from: <http://www.medigraphic.com/actamedica>
25. García MJ. Tabaquismo. *Órgano Científico Estudiantil de Cuba*. 2015;259(54):38–47.
26. Adrielle dos Santos L, Filho PG de G, Silva AMF, Santos JVG, Santos DS, Aquino MM, et al. Recurrent COVID-19 including evidence of reinfection and enhanced severity in thirty Brazilian healthcare workers. *Journal of Infection*. 2021 Mar 1;82(3):399–406.
27. Luo L, Liu D, Zhang Z, Li Z, Xie C, Wang Z, et al. Probable Causes and Risk Factors for Positive SARS-CoV-2 Testing in Recovered Patients: Evidence From Guangzhou, China. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Jul 12;8.
28. Zheng J, Zhou R, Chen F, Tang G, Wu K, Li F, et al. Incidence, clinical course and risk factor for recurrent pcr positivity in discharged covid-19 patients in guangzhou, china: A prospective cohort study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020 Aug 1;14(8):1–14.
29. Piri SM, Edalatfar M, Shool S, Jalalian MN, Tavakolpour S. A systematic review on the recurrence of SARS-CoV-2 virus: frequency, risk factors, and possible explanations. Vol. 53, *Infectious Diseases*. Taylor and Francis Ltd.; 2021. p. 315–24.
30. Centers for Disease Control and Prevention. Common Investigation Protocol for Investigating Suspected SARS-CoV-2 Reinfection. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 Oct.
31. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. <https://covid19.who.int/>. 2022 [cited 2022 Mar 8]. Available from: <https://covid19.who.int/>
32. Díaz P, Pita Fernández S. Investigación: Cálculo del tamaño muestral para la determinación de factores pronósticos Cálculo del tamaño muestral para la determinación de factores pronósticos [Internet]. 2002. Available from: [www.fisterra.com](http://www.fisterra.com)
33. Rothman KJ. Medidas de frecuencia de una enfermedad. In: *Epidemiología Moderna* . Diaz De Santos. 1987. p. 29–41.
34. Palacios Cruz M, Santos E, Velázquez Cervantes MA, León Juárez M. COVID-19, a worldwide public health emergency. Vol. 221, *Revista Clinica Espanola*. Elsevier Doyma; 2021. p. 55–61.
35. Gómez-Ochoa SA, Franco OH, Rojas LZ, Raguindin PF, Roa-Díaz ZM, Wyssmann BM, et al. COVID-19 in Health-Care Workers: A Living Systematic Review and Meta-Analysis of Prevalence, Risk Factors, Clinical Characteristics, and Outcomes. Vol. 190, *American Journal of Epidemiology*. Oxford University Press; 2021. p. 161–75.

36. Cohen C, Kleynhans J, von Gottberg A, McMorrow ML. SARS-CoV-2 incidence, transmission and reinfection in a rural and an urban setting: results of the PHIRST-C cohort study, South Africa, 2020-2021.
37. Giralt-Herrera A, Rojas-Velázquez JM, Leiva-Enríquez J. Relación entre COVID-19 e Hipertensión Arterial. *Rev haban cienc méd [Internet]*. 2020 Mar 28;19(2):e-3246. Available from: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3246>
38. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J Virol*. 2020 Mar 17;94(7).
39. López-Tiro JJ, Contreras-Contreras EA, Cruz-Arellanes NN, Camargo-Pirrón MA, Cabrera-Buendía EO, Ramírez-Pérez GI, et al. Asthma and COVID-19. *Rev Alerg Mex*. 2022;69:S15–23.
40. Abraha I, Eusebi P, Germani A, Pasquarelli E, Pascolini S, Antonietti R, et al. Temporal trends and differences of SARS-CoV-2-specific antibody responses in symptomatic and asymptomatic subjects: a longitudinal study from Umbria in Italy. *BMJ Open*. 2022 Jul 18;12(7).
41. Narrainen F, Shakeshaft M, Asad H, Holborow A, Blyth I, Healy B. The protective effect of previous COVID-19 infection in a high-prevalence hospital setting. *Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London*. 2021 Sep 1;21(5):E470–4.
42. Li H, Zhao X, Li J, Zheng H, Zhao Y, Yang J, et al. Nasal Mucosa Exploited by SARS-CoV-2 for Replicating and Shedding during Reinfection. *Viruses*. 2022 Aug 1;14(8).
43. Peghin M, Bouza E, Fabris M, de Martino M, Palese A, Bontempo G, et al. Low risk of reinfections and relation with serological response after recovery from the first wave of COVID-19. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2021 Dec 1;40(12):2597–604.
44. Marinov GK, Mladenov M, Rangachev A, Alexiev I. SARS-CoV-2 reinfections during the first three major COVID-19 waves in Bulgaria. *PLoS One*. 2022 Sep 1;17(9 September).
45. de Giorgi V, West KA, Henning AN, Chen LN, Holbrook MR, Gross R, et al. Naturally Acquired SARS-CoV-2 Immunity Persists for up to 11 Months following Infection. *Journal of Infectious Diseases*. 2021 Oct 15;224(8):1294–304.
46. Marot S, Malet I, Leducq V, Zafilaza K, Sterlin D, Planas D, et al. Rapid decline of neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 among infected healthcare workers. *Nat Commun*. 2021 Dec 1;12(1).

47. Al-Aly Z. Outcomes of SARS-CoV-2 Reinfection. 2022; Available from: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1749502/v1>
48. Nevejan L, Cuypers L, Laenen L, van Loo L, Vermeulen F, Wollants E, et al. Early SARS-CoV-2 Reinfections within 60 Days and Implications for Retesting Policies. *Emerg Infect Dis.* 2022 Aug 1;28(8):1729–31.
49. Pulliam JRC, van Schalkwyk C, Govender N, von Gottberg A, Cohen C, Groome MJ, et al. Increased risk of SARS-CoV-2 reinfection associated with emergence of Omicron in South Africa. *Science* (1979) [Internet]. 2022 Mar 15; Available from: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.abn4947>
50. Nishikimi A, Watanabe K, Watanabe A, Yasuoka M, Watanabe R, Fujiwara M, et al. Immune responses to COVID-19 vaccine BNT162b2 in workers at a research institute in Japan: 6-month follow-up survey. Vol. 85, *Journal of Infection*. W.B. Saunders Ltd; 2022. p. 174–211.
51. Hall VJ, Foulkes S, Charlett A, Atti A, Monk EJM, Simmons R, et al. SARS-CoV-2 infection rates of antibody-positive compared with antibody-negative health-care workers in England: a large, multicentre, prospective cohort study (SIREN). *The Lancet.* 2021 Apr 17;397(10283):1459–69.
52. Robles-Pérez E, González-Díaz B, Miranda-García M, Borja-Aburto VH. Infection and death by COVID-19 in a cohort of healthcare workers in Mexico. *Scand J Work Environ Health.* 2021;47(5):349–55.
53. Racine É, Boivin G, Longtin Y, McCormack D, Decaluwe H, Savard P, et al. The REinfection in COVID-19 Estimation of Risk (RECOVER) study: Reinfection and serology dynamics in a cohort of Canadian healthcare workers. *Influenza Other Respir Viruses.* 2022 Sep 1;16(5):916–25.
54. Letizia AG, Ge Y, Vangeti S, Goforth C, Weir DL, Kuzmina NA, et al. SARS-CoV-2 seropositivity and subsequent infection risk in healthy young adults: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med.* 2021 Jul 1;9(7):712–20.
55. Gómez-Ochoa SA, Franco OH, Rojas LZ, Raguindin PF, Roa-Díaz ZM, Wyssmann BM, et al. COVID-19 in Health-Care Workers: A Living Systematic Review and Meta-Analysis of Prevalence, Risk Factors, Clinical Characteristics, and Outcomes. Vol. 190, *American Journal of Epidemiology*. Oxford University Press; 2021. p. 161–75.
56. Gholami M, Fawad I, Shadan S, Rowaiee R, Ghanem HA, Hassan Khamis A, et al. COVID-19 and healthcare workers: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases.* 2021 Mar 1;104:335–46.

57. Murillo-Zamora E, Trujillo X, Huerta M, Ríos-Silva M, Aguilar-Sollano F, Mendoza-Cano O. Symptomatic SARS-COV-2 reinfection: healthcare workers and immunosuppressed individuals at high risk. *BMC Infect Dis.* 2021 Dec 1;21(1).
58. Moazzami B, Chaichian S, Kasaeian A, Djalalinia S, Akhlaghdoust M, Eslami M, et al. Metabolic risk factors and risk of Covid-19: A systematic review and meta-analysis. Vol. 15, *PLoS ONE*. Public Library of Science; 2020.
59. Paleiron N, Mayet A, Marbac V, Perisse A, Barazzutti H, Brocq FX, et al. Impact of Tobacco Smoking on the Risk of COVID-19: A Large Scale Retrospective Cohort Study. *Nicotine Tob Res.* 2021 Aug 1;23(8):1398–404.
60. Mohseni Afshar Z, Barary M, Hosseinzadeh R, Alijanpour A, Hosseinzadeh D, Ebrahimpour S, et al. Breakthrough SARS-CoV-2 infections after vaccination: a critical review. Vol. 18, *Human Vaccines and Immunotherapeutics*. Taylor and Francis Ltd.; 2022.
61. lo Muzio L, Ambosino M, lo Muzio E, Quadri MFA. Sars-cov-2 reinfection is a new challenge for the effectiveness of global vaccination campaign: A systematic review of cases reported in literature. Vol. 18, *International Journal of Environmental Research and Public Health*. MDPI; 2021.
62. Marfe G, Perna S, Shukla A. Effectiveness of COVID-19 vaccines and their challenges (Review). *Exp Ther Med.* 2021 Oct 5;22(6).
63. Gudbjartsson DF, Helgason A, Jonsson H, Magnusson OT, Melsted P, Norddahl GL, et al. Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic Population. *New England Journal of Medicine.* 2020 Jun 11;382(24):2302–15.
- 64.: Unidad de Asesoramiento Científico-técnico A t, de la A del C en S (ACIS). Papel de las personas infectadas asintomáticas en la transmisión del coronavirus SARS-CoV-2. Agencia del Conocimiento en Salud (ACIS) . 2020;
65. Chinese Center for Disease Control and Prevention. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) — China, 2020. chinese; 2020.
66. He G, Sun W, Fang P, Huang J, Gamber M, Cai J, et al. The clinical feature of silent infections of novel coronavirus infection (COVID-19) in Wenzhou. Vol. 92, *Journal of Medical Virology*. John Wiley and Sons Inc.; 2020. p. 1761–3.

## 15.Anexos.

### a) Dictamen de aprobación

8/6/22, 12:09

<https://sirelcis.imss.gob.mx/s2/scnic/protocolos/dictamen/41040>



**Dirección de Prestaciones Médicas**  
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud  
Coordinación de Investigación en Salud



#### Dictamen de Aprobación

Miércoles, 08 de junio de 2022

Ref. 09-B5-61-2800/202200/

M.C. Margot González León  
UNIDAD DE ATENCION PRIMARIA A LA SALUD  
Nivel Central

Presente:

Informo a usted que el protocolo titulado: **INCIDENCIA DE REINFECCIÓN POR SARS-CoV-2 Y SU ASOCIACIÓN CON FACTORES CLÍNICOS Y SOCIODEMOGRÁFICOS EN PACIENTES MAYORES DE 19 AÑOS DEL INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**, fue sometido a la consideración de este Comité Nacional de Investigación Científica.

Los procedimientos propuestos en el protocolo cumplen con los requerimientos de las normas vigentes, con base en las opiniones de los vocales del Comité de Ética en Investigación y del Comité de Investigación del Comité Nacional de Investigación Científica del IMSS, se ha emitido el dictamen de **APROBADO**, con número de registro: R-2022-785-026.

De acuerdo a la normatividad vigente, deberá informar a esta Comité en los meses de enero y julio de cada año, acerca del desarrollo del proyecto a su cargo. Este dictamen sólo tiene vigencia de un año. Por lo que en caso de ser necesario requerirá solicitar una reaprobación al Comité de Ética en Investigación del Comité Nacional de Investigación Científica, al término de la vigencia del mismo.

Atentamente,

Dr. José Ramón Paniagua Sierra  
Presidente del  
Comité Nacional de Investigación Científica

Anexo comentarios:  
Se anexa dictamen  
SNN/ iah. F-CNIC-2022-017

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congressos Av. Cuauhtémoc 330 Col. Doctores México 06720 56276900 ext.21210 [causa@cis.gob.mx](mailto:causa@cis.gob.mx)

<https://sirelcis.imss.gob.mx/s2/scnic/protocolos/dictamen/41040>

1/1

**b) Cronograma de actividades.**

Actividades	2021												2022												2023	
	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	E	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	E	F		
Revisión de bibliografía	■	■	■	■	■	■	■	■																		
Realización de protocolo		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■															
Revisión por Comité nacional												■	■	■	■											
Obtención de base de datos															■	■										
Limpieza de base de datos															■	■										
Análisis de base de datos																■	■	■	■							
Presentación de resultados																			■	■	■					
Publicación de resultados																							■	■		

■ Realizado
 ■ Pendiente

**c) Consentimiento informado.**

Para la realización del estudio “Incidencia de Reinfeción por SARS-CoV-2 y su asociación con factores clínicos y sociodemográficos en pacientes mayores de 19 años del Instituto Mexicano del Seguro Social”, no se realizó consentimiento informado, ya que este estudio no realizó intervención en seres humanos, ni se requirió la aplicación de encuestas o toma de muestras para exámenes de laboratorio o diagnósticos para la obtención de información.

Las fuentes de información para esta investigación se obtuvieron de fuentes secundarias, mediante base de información de la plataforma SINOLAVE, pertenecientes al Instituto Mexicano del Seguro Social. Dicha información se manejó en todo momento con apego a los lineamientos existentes.

 <p><b>IMSS</b> SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL</p>	<p><b>INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (ADULTOS)</b></p>
Nombre del estudio:	_____
Patrocinador externo (si aplica):	_____
Lugar y fecha:	_____
Número de registro:	_____
Justificación y objetivo del estudio:	_____
Procedimientos:	_____
Posibles riesgos y molestias:	_____
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	_____
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	_____
Participación o retiro:	_____
Privacidad y confidencialidad:	_____
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):	_____
Beneficios al término del estudio:	_____
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:	
Investigador Responsable:	_____
Colaboradores:	_____
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: <a href="mailto:comiteeticainv.imss@gmail.com">comiteeticainv.imss@gmail.com</a>	
_____ Nombre y firma del sujeto  Testigo 1  _____ Nombre, dirección, relación y firma	_____ Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento  Testigo 2  _____ Nombre, dirección, relación y firma
Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio	
<b>Clave: 2810-009-013</b>	

## d) Carta de resguardo de información



GOBIERNO DE  
MÉXICO



DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS  
Unidad de Planeación e Innovación en Salud  
Coordinación de Vigilancia Epidemiológica  
División de Análisis en Salud

Ciudad de México, a 15 de febrero de 2022.

### Políticas de uso, administración y resguardo de la información de bases de datos personales.

En estricto cumplimiento a lo establecido en los Artículos 1, párrafos primero a tercero; 6, Apartado A, fracción I, II de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, respecto de la información que posean los Sujetos Obligados Artículos 23 y 68 fracciones VI de la Ley General de Transparencia y Acceso a la Información Pública, los Artículos 3, II fracción VI, 97, 113 fracción I, 117 y 118, así como del Título Sexto sobre las medidas de apremio y sanciones a que se hace acreedor cualquier servidor público por no cumplir con Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública, y de los Artículos 22 y 111 A de la Ley del Seguro Social; y con relación al intercambio y transferencia de la información relativa a **Datos Personales**, toda vez que el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) mantiene sus registros y anotaciones de los datos e informes que los trabajadores y patronos le proporcionan y confían, en medios escritos, electrónicos, magnéticos, ópticos o magneto ópticos, impresos, sonoros, visuales o informáticos, o en cualquier otro tipo de soporte o medio; datos que en términos de los ordenamientos legales antes invocados, son definidos como: Cualquier información concerniente a una persona física identificada o identificable, y son considerados como Información Confidencial.

Los Sujetos Obligados que suscriben las presente carta, en acatamiento a la protección del derecho humano de las Personas, y en observancia y aplicación de la Ley Federal de Responsabilidades Administrativas de los Servidores Públicos, de la Ley General del Sistema Nacional Anticorrupción, y de la Ley General de Responsabilidades Administrativas, solicitan que todos los Servidores Públicos que tengan conocimiento de esa información en el ámbito de su competencia y durante todo el tiempo que presten el servicio público, con motivo de su empleo, cargo o comisión, y aún su conducta y comportamiento ético en la esfera particular-, tomen las medidas de seguridad necesarias para garantizar la confidencialidad, secrecía, integridad y disponibilidad de los Datos Personales que posean, como son: **Técnicas** (acciones y mecanismos relacionados con el hardware o software para proteger el entorno digital de los datos personales), **Físicas** (acciones y mecanismos para proteger el entorno físico de los datos personales y los recursos para su tratamiento) y **Administrativas** (políticas y procedimientos para la gestión, soporte y revisión de la seguridad de la información -organizacional, identificación, clasificación y borrado seguro de la información, sensibilización y capacitación del personal a su cargo- para la protección de datos personales), con el propósito de garantizar la seguridad de los Datos Personales que por virtud de este acto jurídico se entregan, y se hacen de su pleno conocimiento, con la alta responsabilidad de evitar su alteración, pérdida, transmisión, dentro o fuera del territorio nacional, y acceso no autorizado por persona distinta al responsable o encargado.

Con base en los principios constitucionales de legalidad, honradez, lealtad, imparcialidad y eficiencia, saben que la información que se entrega y se recibe, contiene registros nominales de personas identificables; por lo que los Servidores Públicos que tengan conocimiento de esas Bases de datos con esos registros, están obligados a No utilizarlos para uso personal, para un tercero, o con fines de lucro, debiendo protegerlos como propios, pues desde este mismo momento, se encuentran bajo su más estricta responsabilidad, administración, protección y resguardo, toda vez que la información es propiedad del IMSS para el cumplimiento de su objeto que es la seguridad social, y que para el desempeño del servicio público y en el estricto ámbito de la Misión institucional, pues es información que el IMSS proporciona únicamente como herramienta de trabajo, y para el estricto ejercicio personal profesional.

Blas y Pasado No. 120, Col del Valle, Alcaldía Benito Juárez, C. P. 03100, Ciudad de México  
Tel. 55 5338 2700. Ext. 15723, 15720 y 15744. [www.imss.gob.mx](http://www.imss.gob.mx)





En caso de no atender a lo solicitado o no hacerlo como se requiere, se procederá ante autoridad correspondiente de conformidad con lo dispuesto en el Artículo 186, fracción IV de la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública, entre otras disposiciones legales vigentes aplicables, que se tienen aquí por reproducidas, como si se insertaran a la letra, dándose vista a las autoridades federales competentes.

En la suscripción de estas políticas no existe error, dolo, lesión, mala fe o algún otro vicio del consentimiento que afecte su validez. Los firmantes tienen pleno conocimiento del contenido de las disposiciones legales y sus efectos, en materia de Transparencia y Acceso a la Información Pública en Posesión de los Sujetos Obligados; los Lineamientos de Protección de Datos Personales, de las Reglas de Integridad para el Ejercicio de la Función Pública, y demás ordenamientos legales aplicables.

Bases de datos que se entregan y se reciben para el periodo marzo 2020 a enero de 2022, con posterior actualización a junio del año en curso:

- Censo nominal del Sistema de Notificación en Línea para la Vigilancia Epidemiológica de Influenza (SINOLAVE).

**Entrega**

**Dra. Xóchitl Refugio Romero**  
Coordinador de Vigilancia Epidemiológica

**Recibe**

**Dra. Margot González León**  
Jefa de Área Médica  
Dirección de Prestaciones Médicas

**Recibe**

**Dra. Susana Isabel Suárez Domínguez**  
Residente de segundo año de Epidemiología

Las firmas que anteceden corresponden a las Políticas de Uso, Administración y Resguardo de la Información de Bases de Datos Personales entre la Coordinación de Vigilancia Epidemiológica y los investigadores del protocolo de investigación **"Incidencia de Reinfeción por SARS-CoV-2 y su asociación con factores clínicos y sociodemográficos en pacientes mayores de 19 años del Instituto Mexicano del Seguro Social"**.



## e) Carta de no inconveniencia



**GOBIERNO DE  
MÉXICO**



DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS  
Unidad de Planeación e Innovación en Salud  
Coordinación de Vigilancia Epidemiológica  
División de Análisis en Salud

Ciudad de México, a 15 de febrero de 2022.

### **Comité Nacional de Investigación Científica Presente**

En relación con el protocolo titulado "INCIDENCIA DE REINFECCIÓN POR SARS-CoV-2 Y SU ASOCIACIÓN CON FACTORES CLÍNICOS Y SOCIODEMOGRÁFICOS EN PACIENTES MAYORES DE 19 AÑOS DEL INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL", mismo que es proyecto de tesis de la especialidad en Epidemiología, comunico a ustedes que no existe inconveniente para el desarrollo del citado protocolo, en caso de que tenga un dictamen "Aprobado".

Por lo anterior, se permitirá a la investigadora desarrollarlo junto con el investigador asociado, Dra. Susana Isabel Suárez Domínguez, quién es médico residente en Epidemiología.

Sin otro particular por el momento, le envío un cordial saludo.

Atentamente

Dra. Xóchitl Refugio Romero  
Titular de la Coordinación de Vigilancia Epidemiológica

Con copia:  
• Interesados.

Mier y Pesado No. 120, Col del Valle, Alcaldía Benito Juárez, C. P. 03100, Ciudad de México  
Tel. 55 5238 2700, Ext. 15729, 15720 y 15744. [www.imss-gob.mx](http://www.imss-gob.mx)



## f) Instrumento de recolección de información



Instituto Mexicano del Seguro Social  
Coordinación de Vigilancia Epidemiológica

**"Incidencia de Reinfeción por SARS-CoV-2 y su asociación con factores clínicos y sociodemográficos en pacientes mayores de 19 años del Instituto Mexicano del Seguro Social".**



Instrumento de recolección de datos

### **Identificación del caso:**

Folio SINOLAVE:  NSS:   
Apellidos: Paterno:  Materno:  Nombre(s):   
Edad cumplida:  Sexo: Hombre  Mujer

### **Datos laborales:**

Ocupación:   
Trabajador de la salud: Asistente médica  Dentistas  Enfermeras  Laboratoristas   
Médicos  Nutricionista  Otros trabajadores de la salud  Limpieza e higiene

### **Antecedentes crónicos:**

Obesidad: Si  No   
Hipertensión: Si  No   
Diabetes: Si  No   
Tabaquismo: Si  No

### **DATOS DE LA PRIMERA INFECCIÓN POR SARS-CoV-2.**

#### **Antecedentes de vacunación:**

Recibió la vacuna contra COVID-19 en el último año: Si  No   
Tipo de vacuna aplicada:  
Pfizer BioNTech  Astra Zeneca  CanSino  Moderna  Sputnik   
Jansen (Jonson & Jonson)  Sinopharm  Novavax  Sinovac  Convidencia   
Numero de dosis: Una dosis  Dos dosis   
y fecha de aplicación: primera dosis  Segunda dosis   
Esquema de vacunación: Sin esquema  Esquema incompleto  Esquema completo   
Inmunidad por esquema de vacunación: Sin inmunidad  Incompleta  Completa

**Sintomatología:**

Fecha de inicio de síntomas:

Síntoma	Lo ha presentado	
Fiebre	Si	No
Tos	Si	No
Cefalea	Si	No
Disnea	Si	No
Mialgias	Si	No
Artralgias	Si	No
Odinofagia	Si	No
Escalofríos	Si	No
Dolor torácico	Si	No
Rinorrea	Si	No
Polipnea	Si	No
Anosmia	Si	No
Disgeusia	Si	No
Conjuntivitis	Si	No

**Pruebas de laboratorio:**

Se realizó prueba de antígeno de SARS-CoV-2: Si  No

Fecha de realización

Resultado: positivo  negativo

Se realizó prueba RT-PCR para SARS-CoV-2: Si  No

Fecha de realización:

Resultado: positivo  negativo

**Evolución Clínica:**

Definición de caso: ETI  IRAG

Tipo de paciente: Hospitalizado  Ambulatorio

Requirió ingreso a UCI: Si  No

Requirió intubación: Si  No

**DATOS DE LA REINFECCIÓN POR SARS-CoV-2.**

**Antecedentes de vacunación:**

Recibió la vacuna contra COVID-19 en el último año: Si  No

Tipo de vacuna aplicada:

Pfizer BioNTech  Astra Zeneca  CanSino  Moderna  Sputnik   
 Jansen (Jonson & Jonson)  Sinopharma  Novavax  Sinovac  Convidencia   
 Numero de dosis: Una dosis  Dos dosis   
 y fecha de aplicación: primera dosis  Segunda dosis

**Sintomatología:**

Fecha de inicio de síntomas:

Síntoma	Lo ha presentado	
	Si	No
Fiebre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cefalea	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Disnea	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mialgias	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Artralgias	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Odinofagia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Escalofríos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dolor torácico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rinorrea	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Polipnea	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anosmia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Disgeusia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Conjuntivitis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Pruebas de laboratorio:**

Se realizó prueba de antígeno de SARS-CoV-2: Si  No

Fecha de realización

Resultado: positivo  negativo

Se realizó prueba RT-PCR para SARS-CoV-2: Si  No

Fecha de realización:

Resultado: positivo  negativo

**Evolución Clínica:**

Definición de caso: ETI  IRAG

Tipo de paciente: Hospitalizado  Ambulatorio

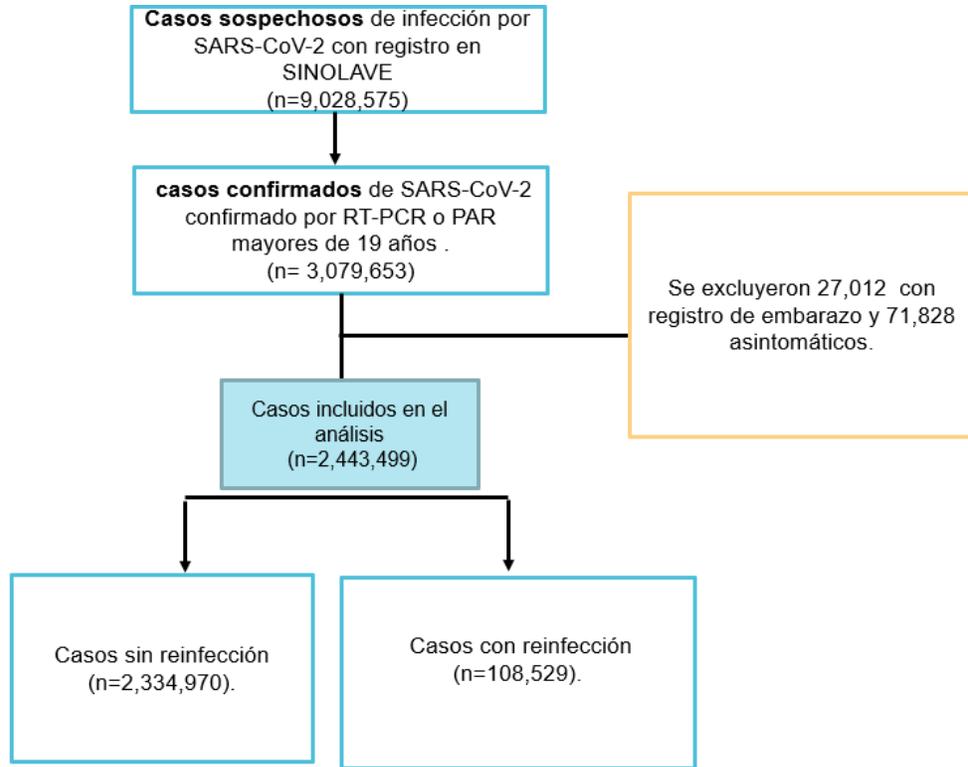
Requirió ingreso a UCI: Si  No

Requirió intubación: Si  No

**Motivo de egreso:** Mejoría  Defunción

### g) Selección de la muestra

**Figura 3.** Diagrama de flujo del proceso de inclusión de acuerdo a los criterios de selección

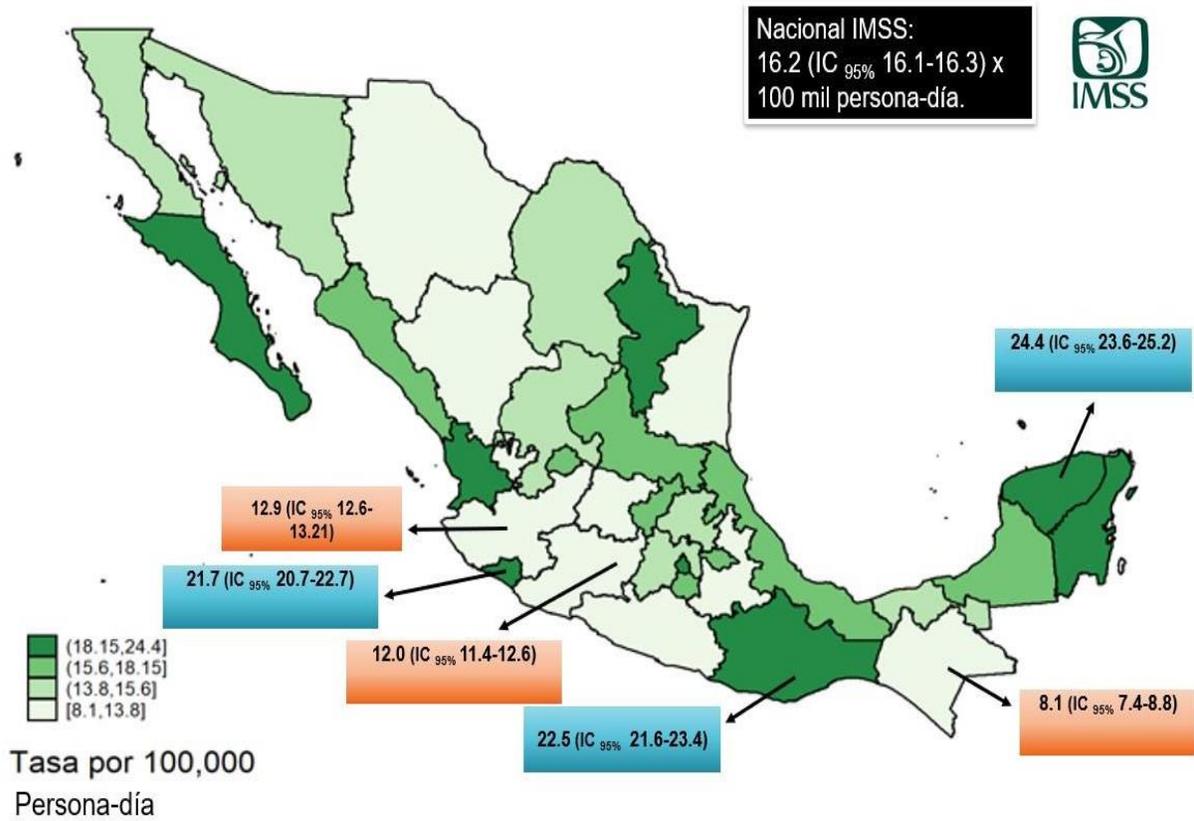


Censuras por defunción en la primera infección: 169,268 defunciones en el primer episodio

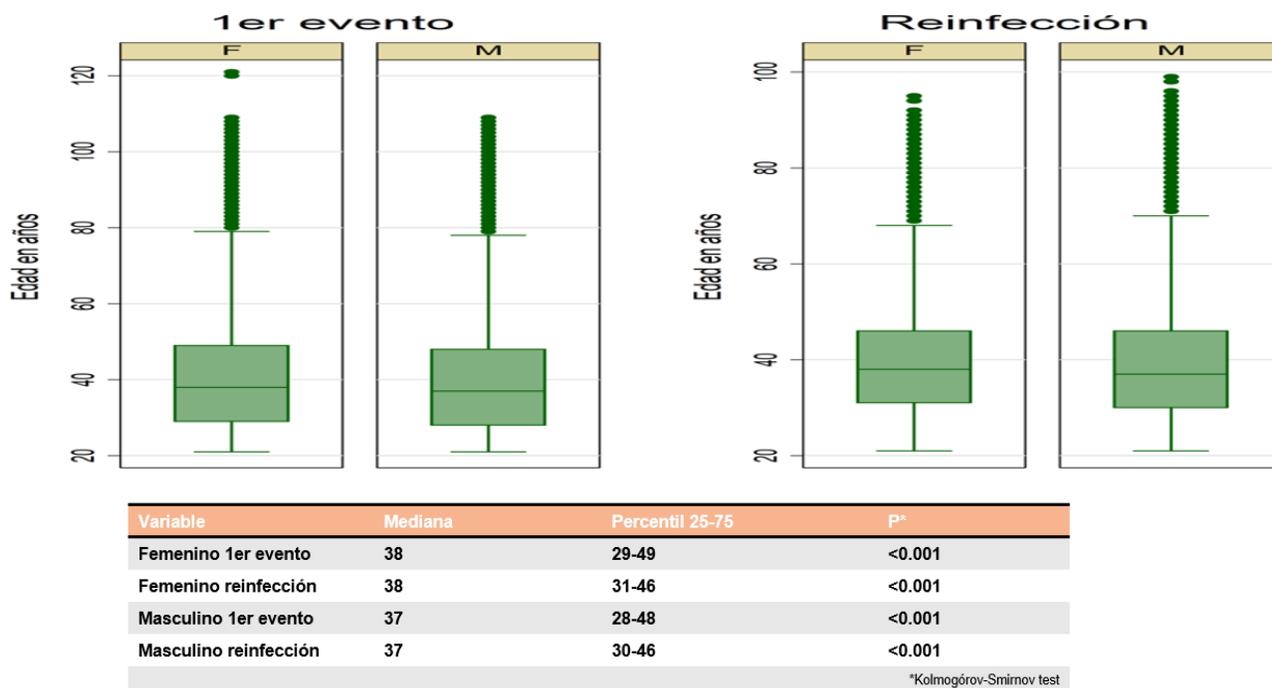


## h) Tablas y figuras de resultados

**Figura 4.** Mapa de tasa de Incidencia de reinfección por SARS-CoV-2 por OOAD de pacientes mayores de 19 años del IMSS.



**Figura 5.** Gráfico de edad y sexo en pacientes con primer evento y reinfección por SARS-CoV-2 en el IMSS.



**Tabla 1.1** Características sociodemográficas de los pacientes con primera infección y reinfección por SARS-CoV-2 mayores de 19 años del IMSS

Variables	Primera infección (n=2,334,970)	Reinfección (n= 108,529)	Total (n=2,443,499)	p*
<b>Edad, (años) med (RIC)</b>	37 (29-48)	38 (31-46)	37 (28-49)	<0.001**
<b>Grupos de edad (años) núm. (%)</b>				
20 a 29	668,973(28.7)	29,109 (26.8)	698,082 (28.6)	
30 a 39	659,455 (28.2)	36,466 (33.6)	695,921 (28.5)	
40 a 49	506,396 ((21.7)	27,136 (25.0)	533,532 (21.8)	<0.001
50 a 59	310,101 (13.3)	12,594 (11.6)	322,695 (13.2)	
60 y más	190,045(8.1)	3,224 (3.0)	193,269 (7.9)	
<b>Sexo núm. (%)</b>				
Femenino	1,229,803 (52.7)	63,045 (58.1)	1,292,848 (53.0)	<0.001
Masculino	1,105,127 (47.3)	45,484 (41.9)	1,150,611 (47.1)	
<b>Ocupación núm. (%)</b>				
Trabajadores de la salud	159,434 (6.8)	17,703 (16.3)	177,137 (7.2)	<0.001
Otras ocupaciones	2,175,536 (93.2)	90,826 (83.7)	2,266,362 (92.8)	

Abreviaturas: med: (mediana), RIC:(rango intercuartil, expresado en percentil 25 / 75).  
\*Chi cuadrada, \*\*U de Mann Whitney p<0.05 como significativa

**Tabla 1.2** Características clínicas de los pacientes con primera infección y reinfección por SARS-CoV-2 mayores de 19 años del IMSS.

Variables	Primera infección (n=2,334,970)	Reinfección (n= 108,529)	Total (n=2,443,499)	p*
<b>Tipo de manejo núm.(%)</b>				
Ambulatorio	1,688,183 (72.3)	103,785 (95.6)	1,791,968 (73.3)	<0.001
Hospitalizado	646,786 (27.7)	4,749(4.4)	651,535 (27.0)	
<b>Complicaciones en hospitalizados núm. (%)</b>				
	<b>(n=646,786)</b>	<b>(n=4,749)</b>	<b>(n=651,535)</b>	
Ingreso a UCI	44,364(6.9)	143 (3.0)	44,507 (6.8)	<0.001
Intubación	3,300 (0.5)	300 (6.3)	3,600 (0.6)	
Neumonía	56,477 (8.7)	2,534 (53.4)	59,011 (9.0)	

Abreviaturas: UCI (Unidad de Cuidados Intensivos).  
\* Chi cuadrada

**Tabla 1.2** Características clínicas de los pacientes con primera infección y reinfección por SARS-CoV-2 mayores de 19 años del IMSS (continuación).

Variables	Primera infección (n=2,334,970)	Reinfección (n= 108,529)	Total (n=2,443,499)	p*
<b>Antecedentes de comorbilidades núm. (%)</b>				
EPOC	14,450 (0.6)	302 (0.3)	14,752 (0.6)	<0.001
Diabetes Mellitus	201,128 (8.6)	6,484 (6.0)	207,612 (8.5)	<0.001
Asma	52,937 (2.3)	2,445 (2.3)	55,382 (2.3)	0.76
Inmunosupresión	12,552 (0.5)	490 (0.5)	13,042 (0.5)	<0.001
Tabaquismo	142,237 (6.1)	6,085 (5.6)	148,322 (6.1)	<0.001
Obesidad	259,443 (11.1)	12,481 (11.5)	271,924 (11.1)	<0.001
Infección por VIH	8,317 (0.4)	427 (0.4)	8,744 (0.4)	0.05
HAS	293,610 (12.6)	10,301 (9.5)	303,911 (12.4)	<0.001
Enfermedad Cardiovascular	19,634 (0.8)	598 (0.6)	20,232 (0.8)	<0.001
Enfermedad Renal Crónica	20,162 (0.9)	553 (0.5)	20,715 (0.8)	<0.001
Enfermedad Hepática Crónica	1,676 (0.1)	43 (0.04)	1,719 (0.1)	<0.001
Anemia Hemolítica	1,101 (0.05)	44 (0.04)	1,145 (0.05)	0.36
Enfermedad Neurológica	2,437 (0.1)	78 (0.07)	2,515 (0.1)	0.001
Otras enfermedades Crónicas	67,436 (2.9)	3,253 (3.0)	70,689 (2.9)	0.36

Abreviaturas: EPOC (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica), VIH(Virus de Inmunodeficiencia Humana), HAS( Hipertensión Arterial Sistémica).  
\* Chi cuadrada  
• Nota: la n y el porcentaje de cada comorbilidad representa 100%, siendo su complementario el no tenerlo.

**Tabla 1.2** Características clínicas de los pacientes con primera infección y reinfección por SARS-CoV-2 mayores de 19 años del IMSS (continuación).

<b>Variab</b> les	<b>Primera infección</b> (n=2,334,970)	<b>Reinfección</b> (n= 108,529)	<b>Total</b> (n=2,443,499)	<b>p*</b>
<b>Sintomatología núm. (%)</b>				
Fiebre	1,447,681 (62.0)	68,263 (62.9)	1,515,944 (62.0)	<0.001
Tos	1,867,976 (80.0)	83,343 (76.8)	1,951,319 (79.9)	<0.001
Cefalea	1,844,626 (79.0)	89,668 (82.6)	1,934,294 (79.2)	<0.001
Odinofagia	1,424,331 (61.0)	65,514 (60.4)	1,489,845 (61.0)	<0.001
Ataque al estado general	1,001,839 (42.9)	40,315 (37.1)	1,042,154 (42.7)	<0.001
Mialgias	1,307,583(56.0)	67,620 (62.3)	1,375,203 (56.3)	<0.001
Artralgias	1,120,785 (48.0)	59,278 (54.6)	1,180,063 (48.3)	<0.001
Postración	89,155 (3.8)	3,166 (2.9)	92,321 (3.8)	<0.001
Rinorrea	1,190,834 (51.0)	50,671 (46.7)	1,241,505 (50.8)	<0.001
Escalofríos	817,239 (35.0)	39,967 (36.8)	1,090,662 (44.6)	<0.001
Dolor abdominal	273,343 (11.7)	9,716 (9.0)	826,955 (33.8)	<0.001
Conjuntivitis	271,881 (11.6)	9,727 (9.0)	281,608 (11.5)	<0.001
Disnea	339,351 (14.5)	11,800 (10.9)	351,151 (14.4)	<0.001
Cianosis	25,981 (1.1)	856 (0.8)	26,837 (1.1)	<0.001
Diarrea	308,247 (13.2)	14,978 (13.8)	323,225 (13.2)	<0.001
Dolor torácico	460,402 (19.7)	19,360 (17.8)	479,762 (19.6)	<0.001
Polipnea	25,981 (1.1)	856 (0.8)	26,837 (1.1)	<0.001
Coriza	47,573 (2.0)	1,858 (1.7)	49,431 (2.0)	<0.001
Anosmia	405,659 (17.4)	21,960 (20.2)	427,619 (17.5)	<0.001
Disgeusia	379,632 (16.3)	20,185 (18.6)	399,817 (16.4)	<0.001

\*Chi cuadrada

Nota: la n y el porcentaje de cada comorbilidad representa 100%, siendo su complementario el no tenerlo.

**Tabla 2.1** Asociación entre variables sociodemográficas y reinfección por SARS-CoV-2 en pacientes mayores de 19 años del IMSS.

Variabes	Reinfección	Tiempo- persona	Tasa de incidencia†	HR‡	IC 95%	p*
<b>Sexo</b>						
Femenino	63,045	333,652,429	18.9	1.45	1.43-1.47	<0.001
Masculino	45,484	334,069,495	13.6	Referencia		
<b>Grupo de edad</b>						
20 a 29	28,426	169,567,026	16.8	Referencia		
30 a 39	34,682	179,398,208	19.3	1.12	1.10-1.14	
40 a 49	26,137	138,931,087	18.8	1.06	1.04-1.08	<0.001
50 a 59	11,720	86,109,283	13.6	0.74	0.73-0.76	
60 y más	3,146	56,970,933	5.5	0.28	0.27-0.30	
<b>Ocupación</b>						
Trabajador de la salud						
Si	17,708	62,736,172	28.2	1.79	1.77-1.82	<0.001
No	90,826	604,985,752	15.0	Referencia		

\*\* p de tendencia\* Chi cuadrada † por 100 000 persona- día  
‡ Hazard Ratio

**Tabla 2.2** Asociación entre variables clínicas y reinfección por SARS-CoV-2 en pacientes mayores de 19 años del IMSS.

Variabes	Reinfección	Tiempo- persona	Tasa de incidencia†	HR‡	IC 95%	p*
<b>Antecedentes de comorbilidades</b>						
EPOC						
Si	297	4,286,141	6.9	0.44	0.39-0.49	<0.001
No	107,636	660,049,945	16.3	Referencia		
Diabetes Mellitus						
Si	6,484	56,541,729	11.5	0.62	0.60-0.63	<0.001
No	101,449	607,794,543	16.7	Referencia		
Asma						
Si	2,459	12,754,782	19.3	1.20	1.15-1.25	<0.001
No	105,474	651,581,188	16.2	Referencia		
Inmunosupresión						
Si	490	3,829,534	12.8	0.81	0.74-0.88	<0.001
No	107,442	660,506,362	16.3	Referencia		
Tabaquismo						
Si	6,086	38,718,271	15.7	0.94	0.91-0.96	<0.001
No	101,848	625,618,377	16.3	Referencia		
Obesidad						
Si	12,503	75,917,681	16.5	0.95	0.93-0.96	<0.001
No	95,444	588,425,515	16.2	Referencia		

\* Chi cuadrada † por 100 000 persona- día  
‡ Hazard Ratio

**Tabla 2.2** Asociación entre variables clínicas y reinfección por SARS-CoV-2 en pacientes mayores de 19 años del IMSS. (continuación)

Variables	Reinfección	Tiempo- persona	Tasa de incidencia †	HR‡	IC 95%	p*
<b>Antecedentes de comorbilidades</b>						
Infección por VIH						
Si	424	2,287,572	18.5	1.15	1.04-1.26	0.006
No	107,510	662,049,076	16.2	Referencia		
HAS						
Si	10,294	80,446,099	12.8	0.70	0.68-0.71	<0.001
No	97,642	583,891,675	16.7	Referencia		
Enfermedad Cardiovascular						
Si	595	5,562,268	10.7	0.60	0.55-0.64	<0.001
No	107,339	658,773,932	16.3	Referencia		
Enfermedad Renal Crónica						
Si	552	6,536,358	8.4	0.49	0.45-0.53	<0.001
No	107,380	657,799,098	16.3	Referencia		
Otras enfermedades Crónicas						
Si	3,266	19,457,252	16.8	1.06	1.02-1.09	<0.001
No	104,668	644,878,558	16.2	Referencia		

\*\* p de tendencia\* Chi cuadrada † por 100 000 persona- día  
‡ Hazard Ratio

**Tabla 2.2** Asociación entre variables clínicas y reinfección por SARS-CoV-2 en pacientes mayores de 19 años del IMSS. (continuación)

Variables	Reinfección	Tiempo- persona	Tasa de incidencia †	HR‡	IC 95%	p*
<b>Tipo de manejo en 1er evento</b>						
Ambulatorio	103,785	595,816,230	17.4	3.26	3.17-3.36	<0.001
Hospitalizado	4,749	71,905,694	6.6	Referencia		
<b>Complicaciones hospitalizados en 1er evento</b>						
Ingreso a UCI						
Si	143	1,547,397	9.2	0.48	0.41-0.57	<0.001
No	108,391	666,174,527	16.3	Referencia		
Intubación						
Si	300	4,705,690	6.4	0.33	0.29-0.37	<0.001
No	108,234	663,016,234	16.3	Referencia		
Neumonía						
Si	2,530	31,307,367	8.1	0.42	0.40-0.42	<0.001
No	93,125	556,463,571	16.7	Referencia		

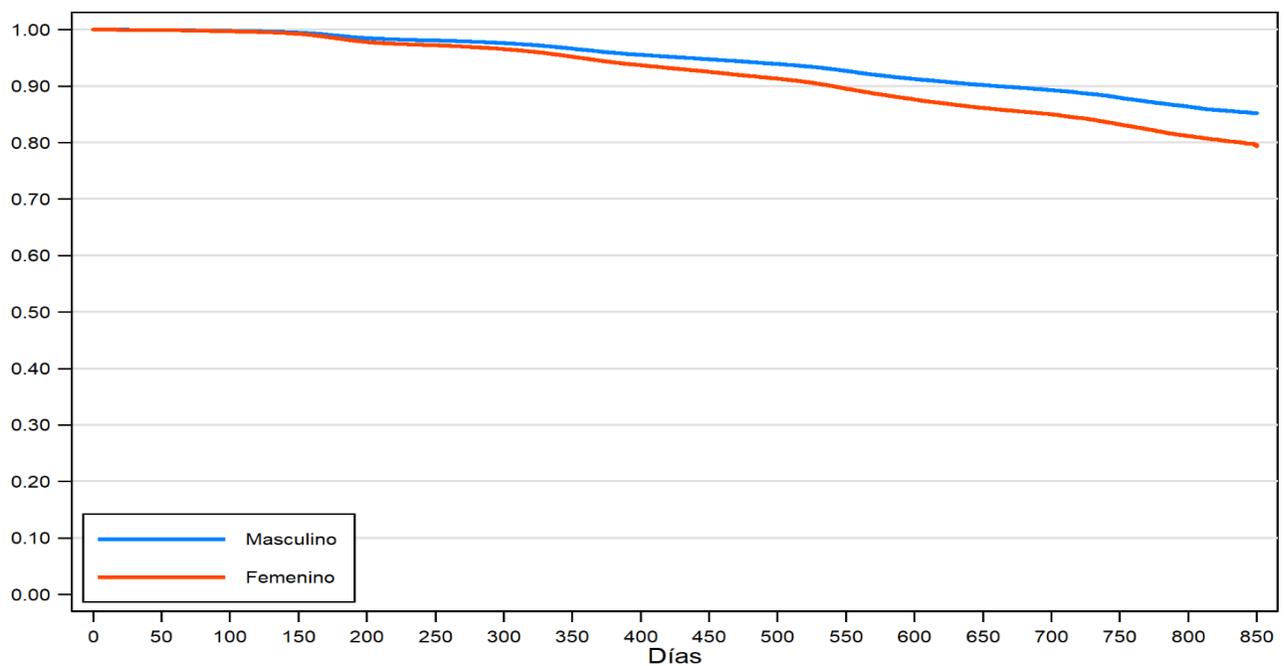
Abreviaturas: UCI (Unidad de Cuidados Intensivos).  
\* Chi cuadrada † por 100 00 persona- día  
‡ Hazard Ratio

**Tabla 2.3** Asociación entre oleadas epidémicas y reinfección por SARS-CoV-2 en pacientes mayores de 19 años del IMSS.

Variables	Reinfección	Tiempo- persona	Tasa de incidencia <sup>†</sup>	HR <sub>‡</sub>	IC 95%	p*
<b>Oleada epidémica</b>						
1	21,392	133,351,404	16.0	Referencia		
2	33,533	197,208,085	17.0	1.20	1.18-1.22	
3	31,798	179,411,813	17.7	1.64	1.61-1.68	
4	20,482	145,173,211	14.1	1.50	1.46-1.53	<0.001**
5	175	12,163,782	1.40	0.14	0.12-0.16	
<b>Vacunación</b>						
Sin esquema/ esquema incompleto	94,571	73,154,551	129.3	Referencia		
Esquema Completo con inmunidad	9,360	7,519,374	124.5	9.62	9.42-9.83	<0.001

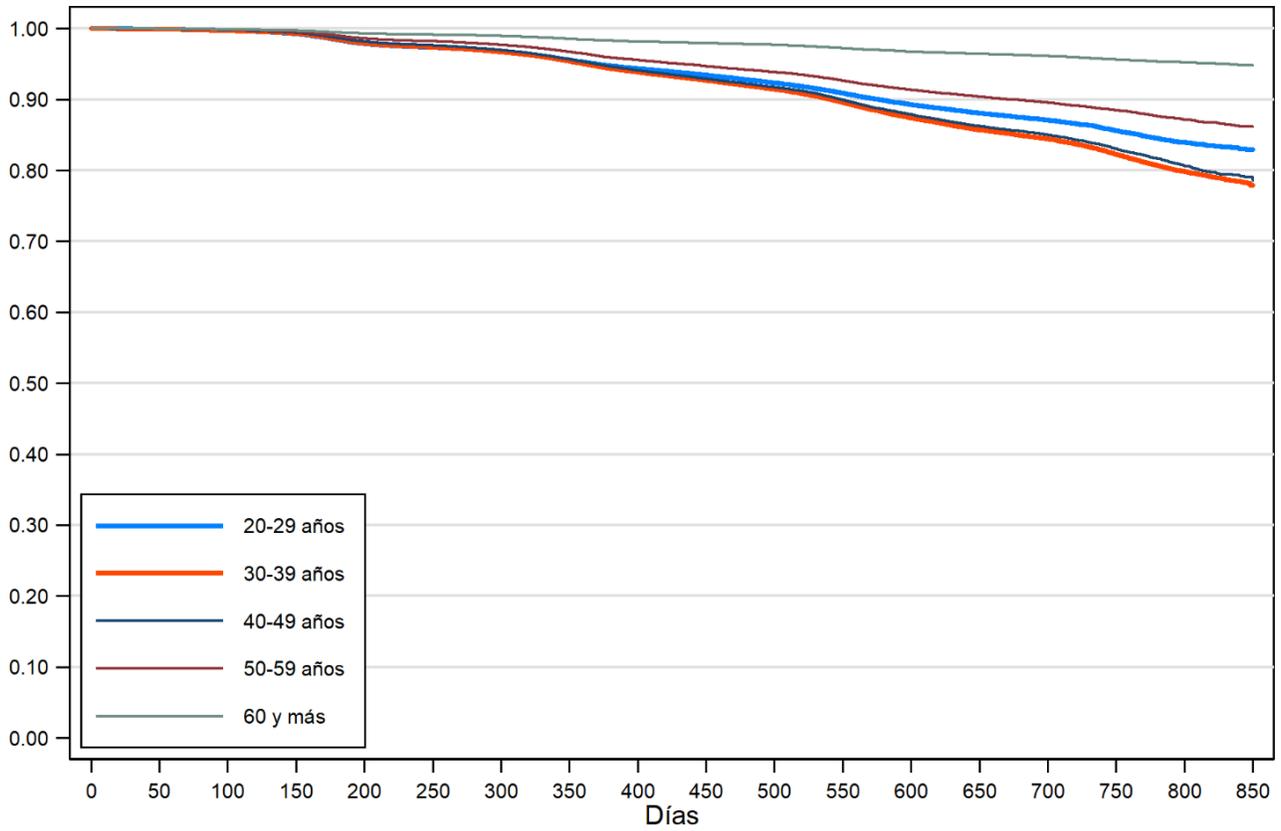
\*\* p de tendencia\* Chi cuadrada † por 100 000 persona- día  
 ‡ Hazard Ratio

**Figura 6.** Probabilidad de Reinfección por SARS-CoV-2 en pacientes mayores de 19 años según género.



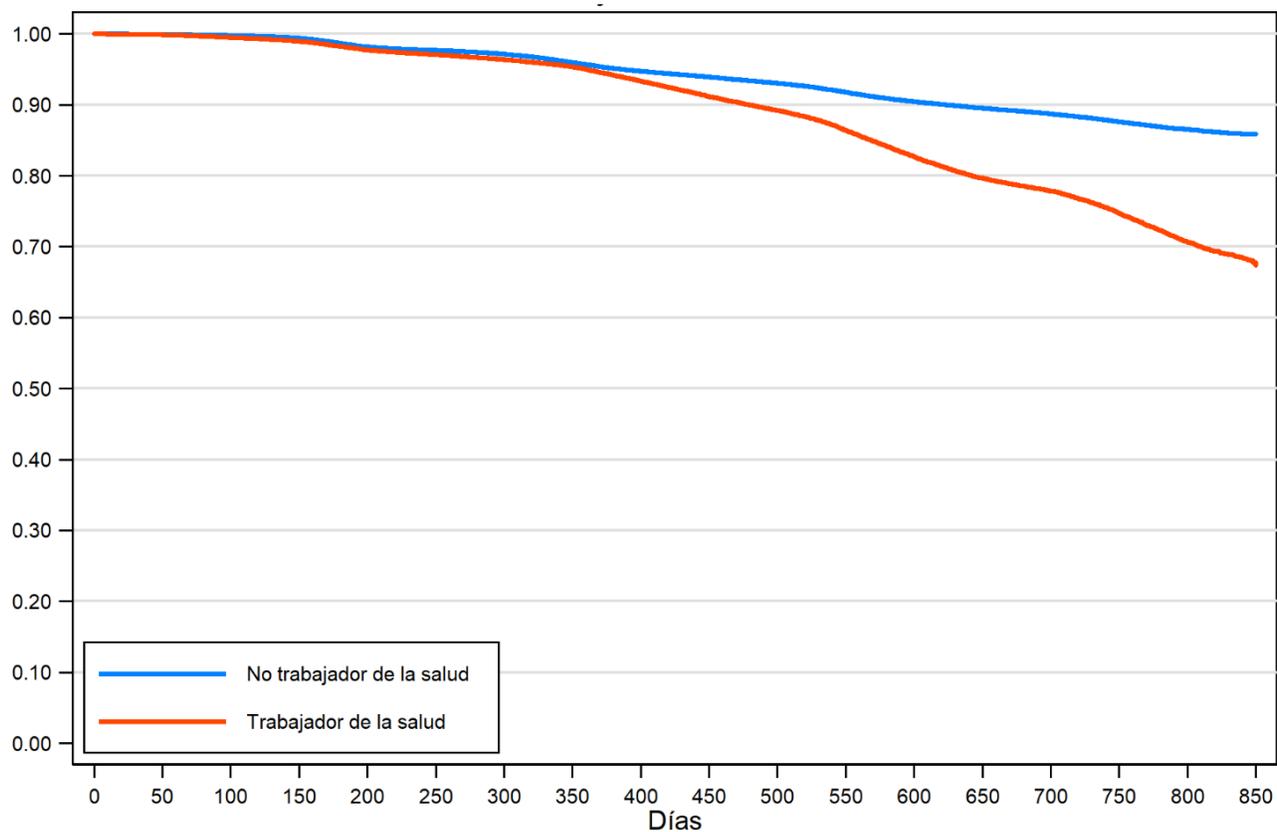
Log-rank test <0.001

**Figura 7.** Probabilidad de Reinfección por SARS-CoV-2 en pacientes mayores de 19 años según grupo de edad.



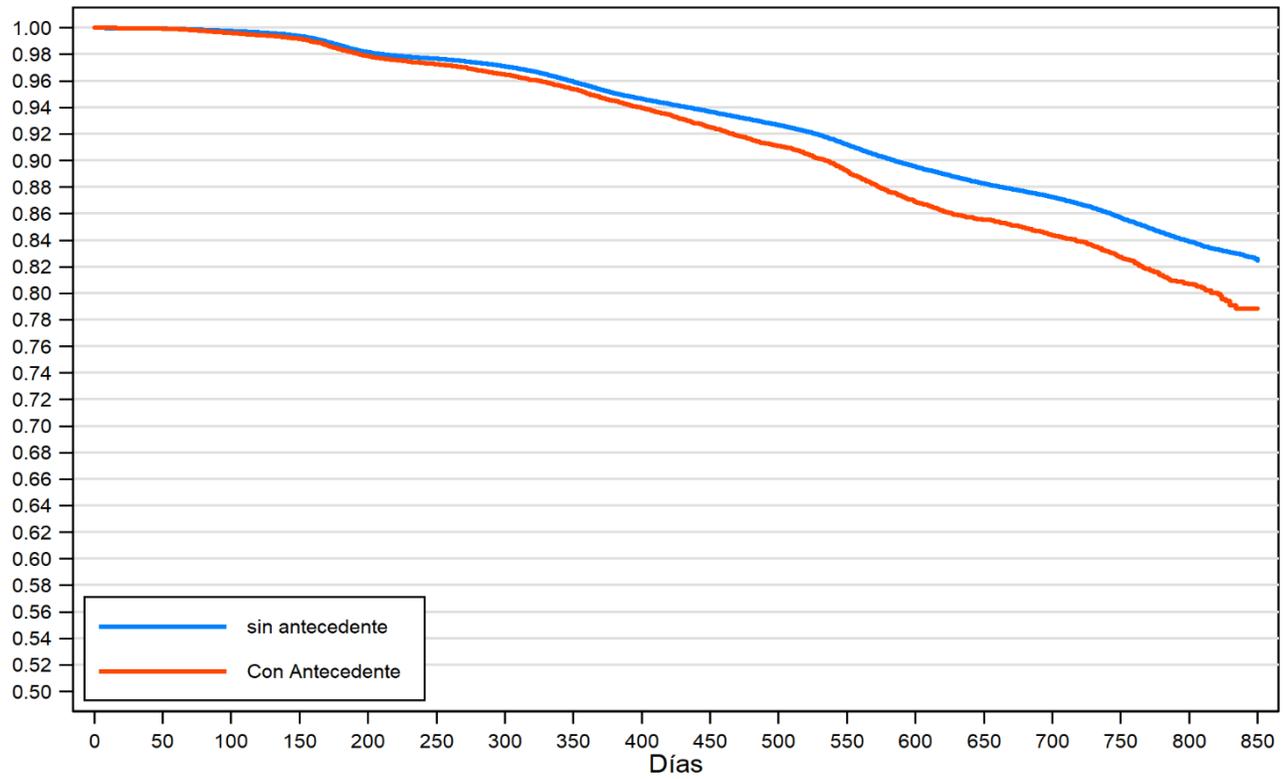
Log-rank test <0.001

**Figura 8.** Probabilidad de Reinfección por SARS-CoV-2 en pacientes mayores de 19 años en trabajadores de la salud.



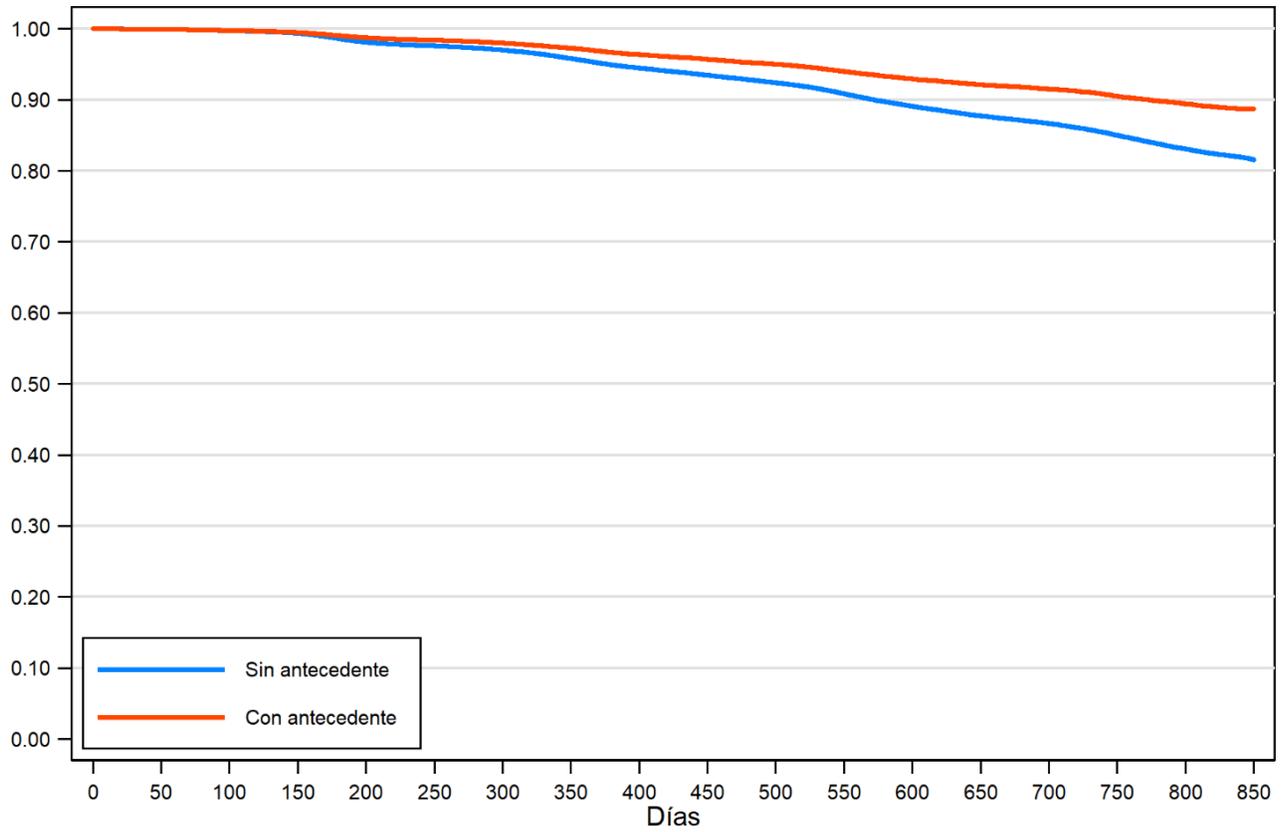
Log-rank test <0.001

**Figura 9.** Probabilidad de Reinfección por SARS-CoV-2 en pacientes mayores de 19 años según antecedente de Asma.



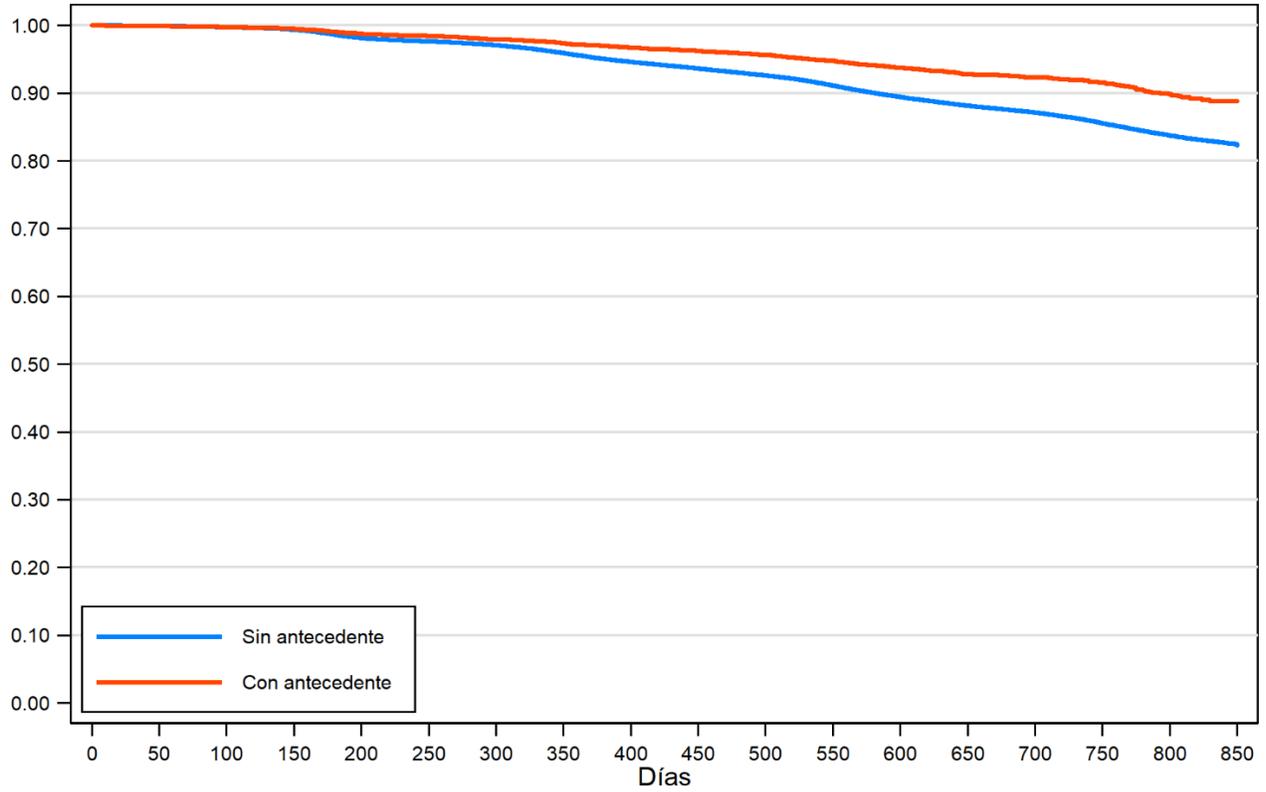
Log-rank test <0.001

**Figura 10** Probabilidad de Reinfección por SARS-CoV-2 en pacientes mayores de 19 años según antecedente de Diabetes Mellitus tipo 2.



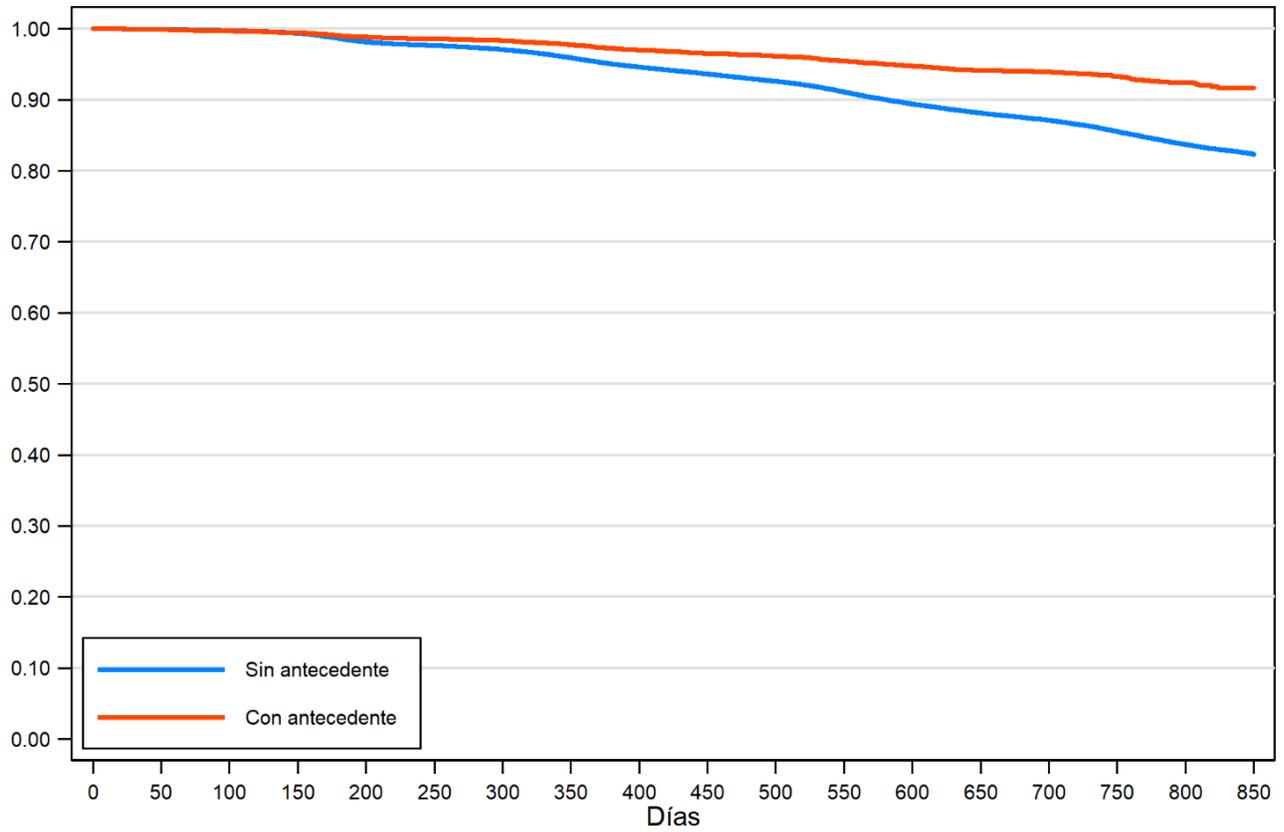
Log-rank test <0.001

**Figura 11** Probabilidad de Reinfección por SARS-CoV-2 en pacientes mayores de 19 años según antecedente de Enfermedad Cardiovascular.



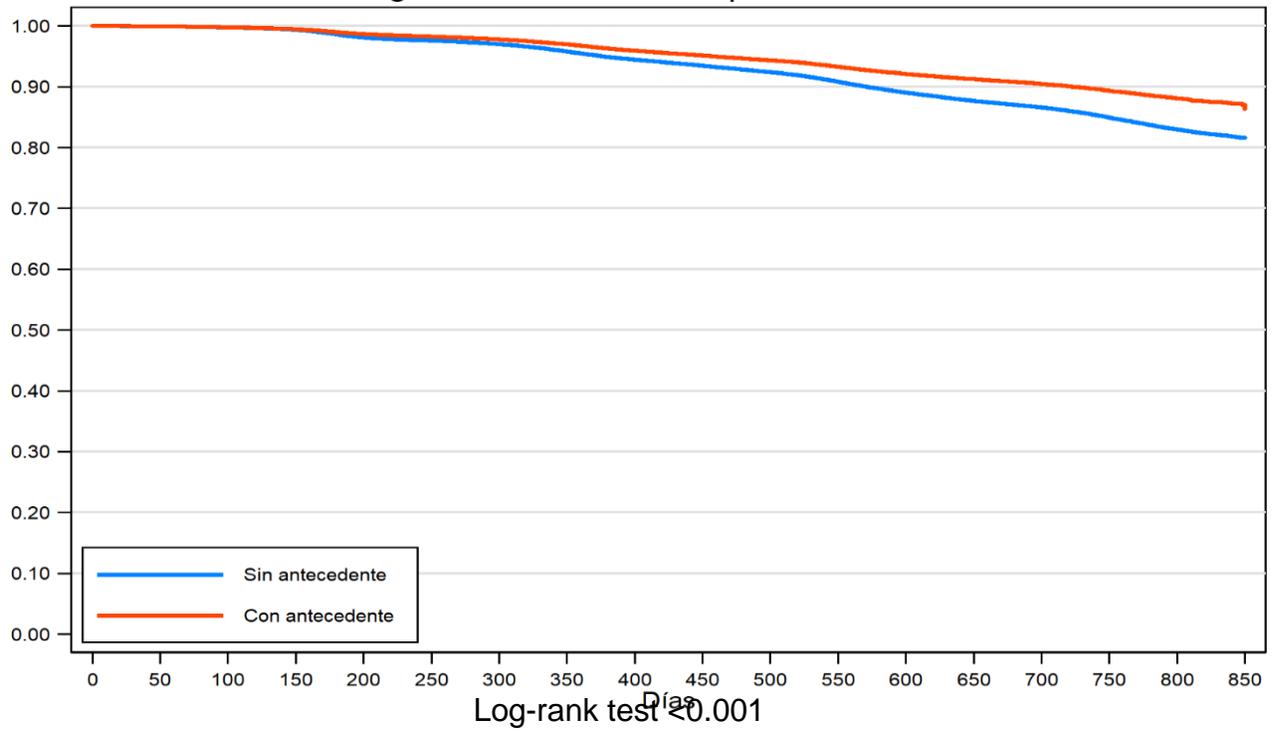
Log-rank test <0.001

**Figura 12** Probabilidad de Reinfección por SARS-CoV-2 en pacientes mayores de 19 años según antecedente de Enfermedad Renal Crónica



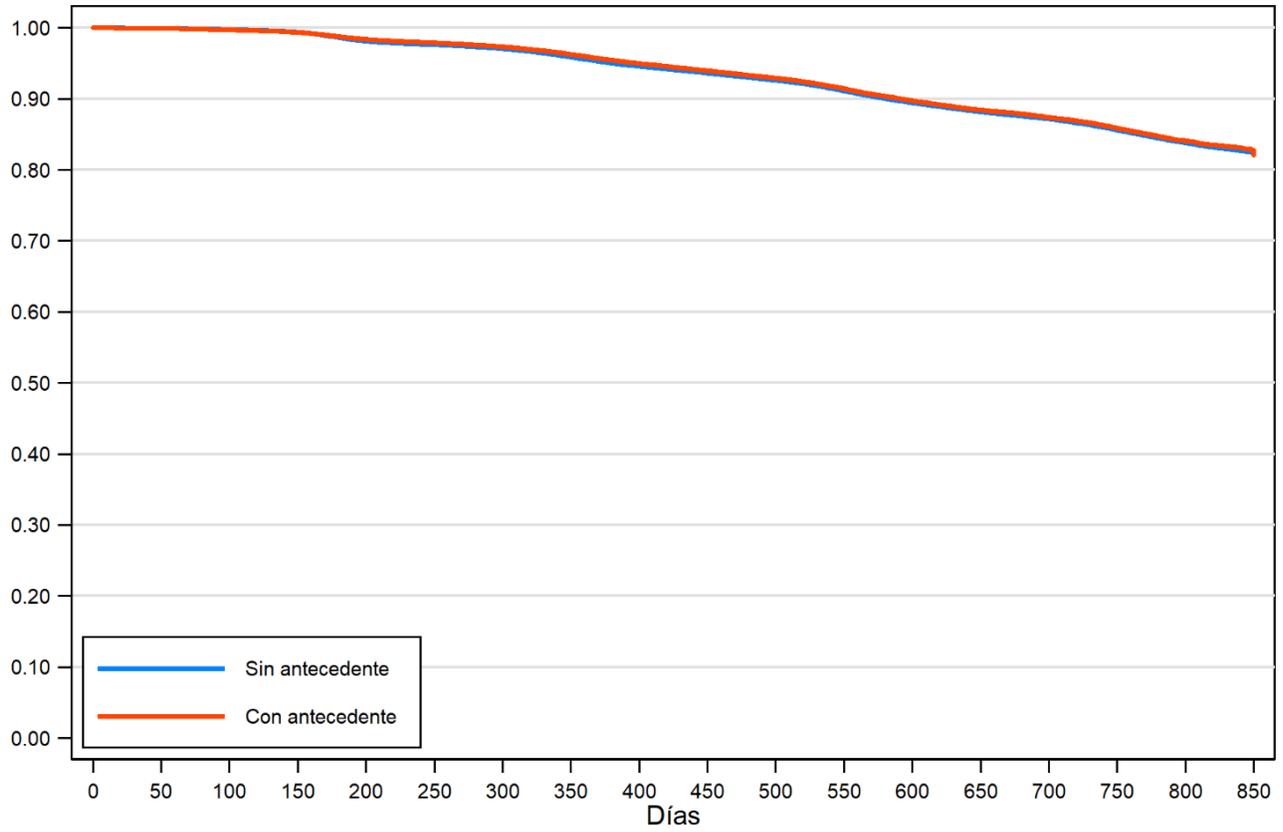
Log-rank test <0.001

**Figura 13** Probabilidad de Reinfección por SARS-CoV-2 en pacientes mayores de 19 años según antecedente de Hipertensión Arterial



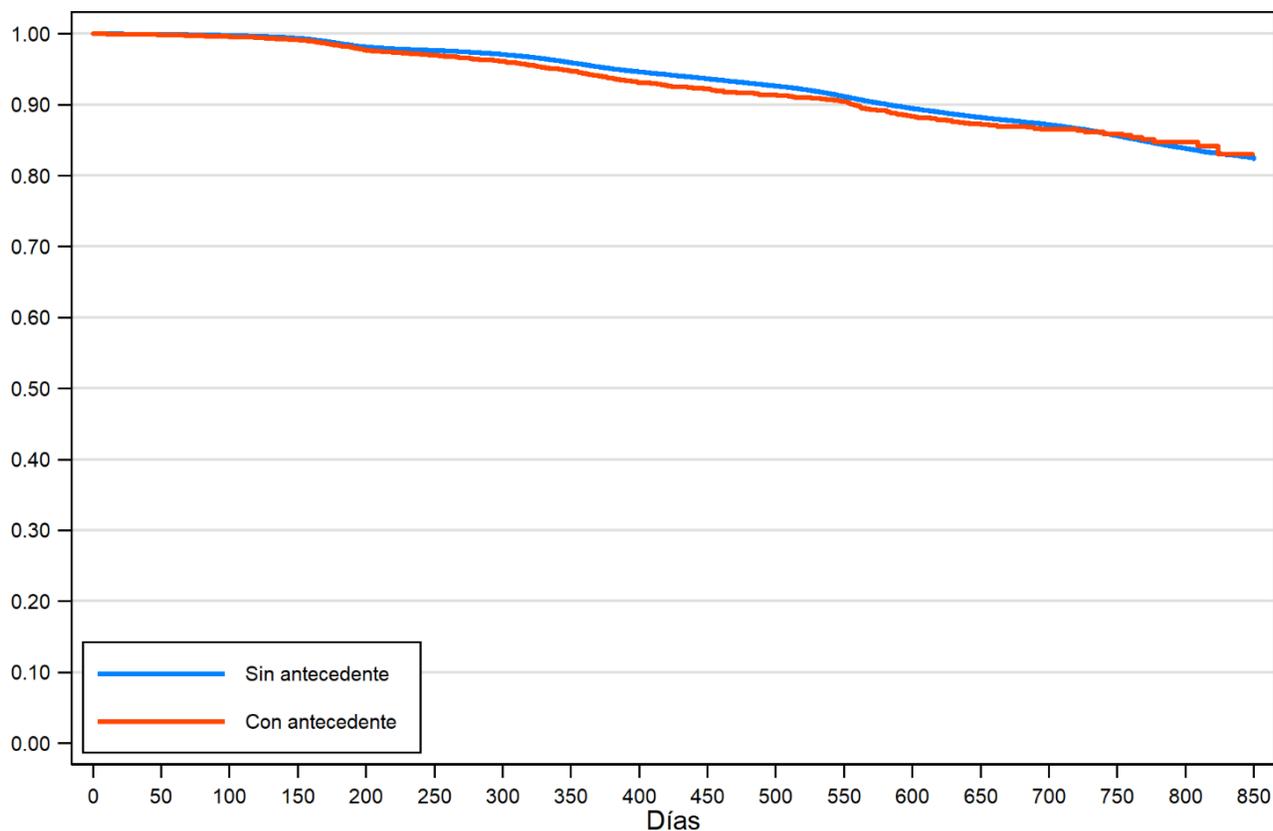
Log-rank test <0.001

**Figura 14** Probabilidad de Reinfección por SARS-CoV-2 en pacientes mayores de 19 años según antecedente de Obesidad



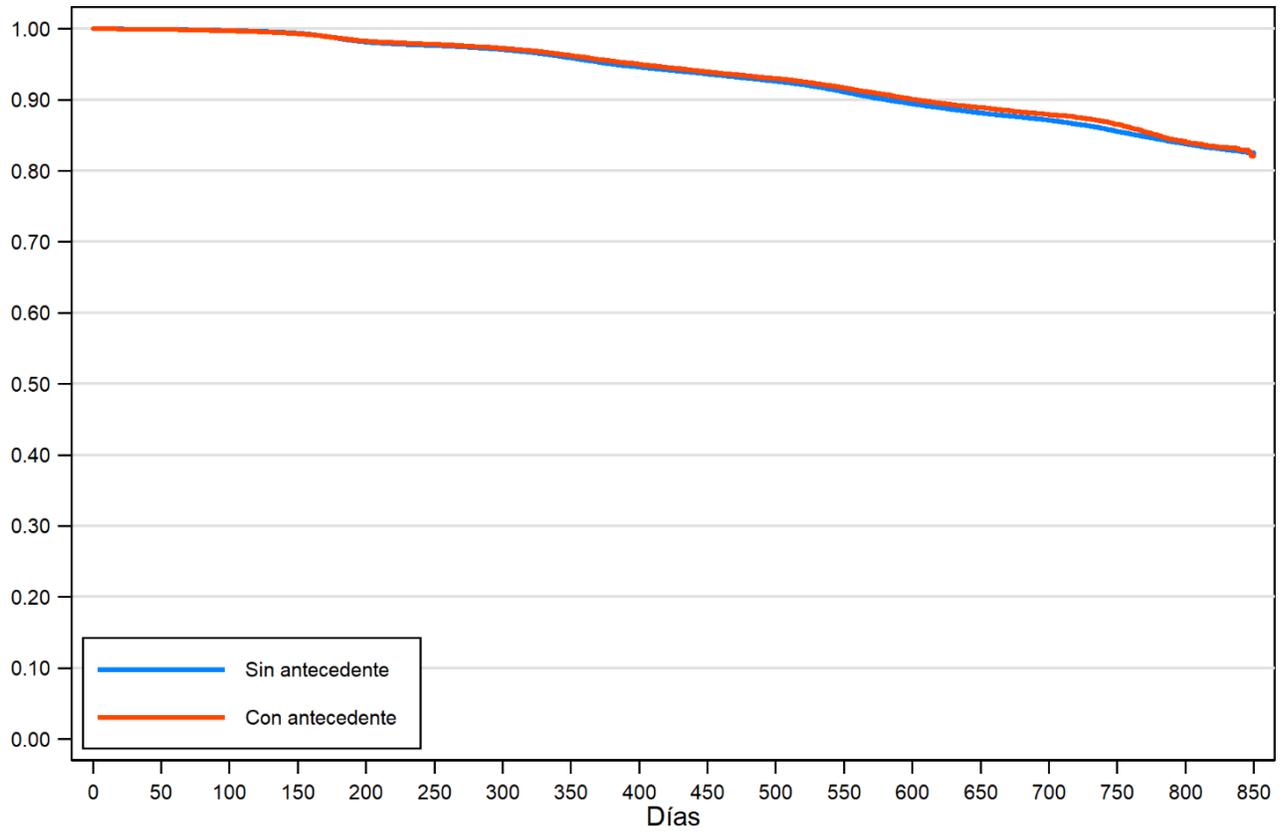
Log-rank test <0.001

**Figura 15** Probabilidad de Reinfección por SARS-CoV-2 en pacientes mayores de 19 años según antecedente de VIH



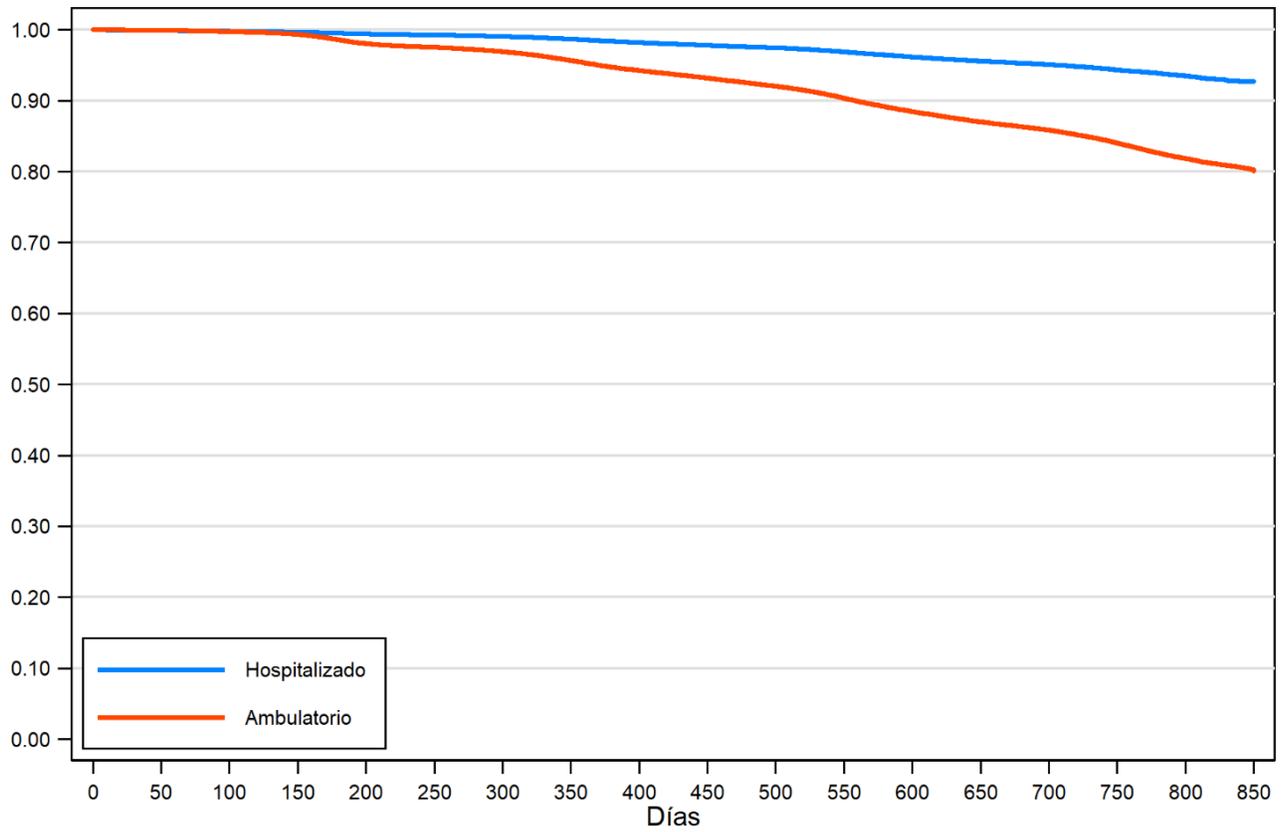
Log-rank test <0.001

**Figura 16** Probabilidad de Reinfección por SARS-CoV-2 en pacientes mayores de 19 años según antecedente de tabaquismo



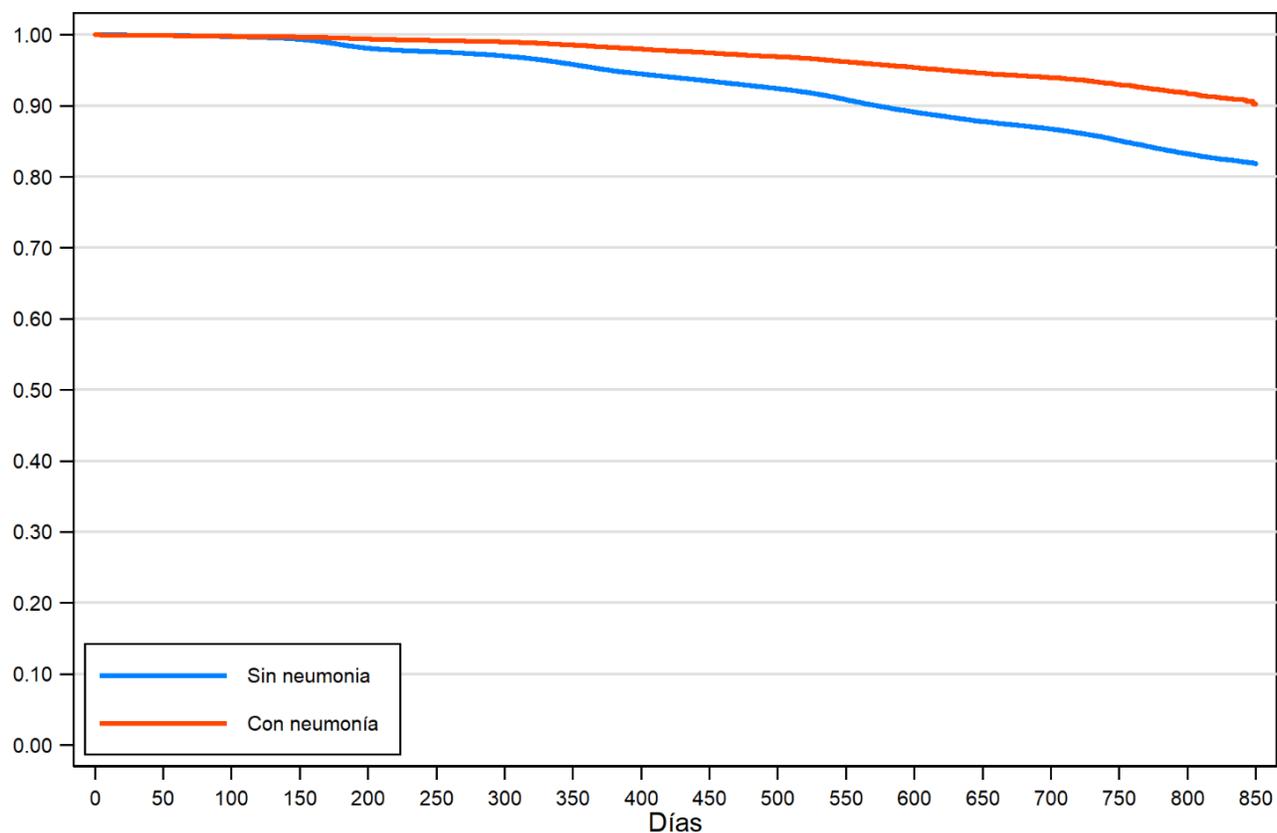
Log-rank test <0.001

**Figura 17** Probabilidad de Reinfección por SARS-CoV-2 en pacientes mayores de 19 años según tipo de manejo



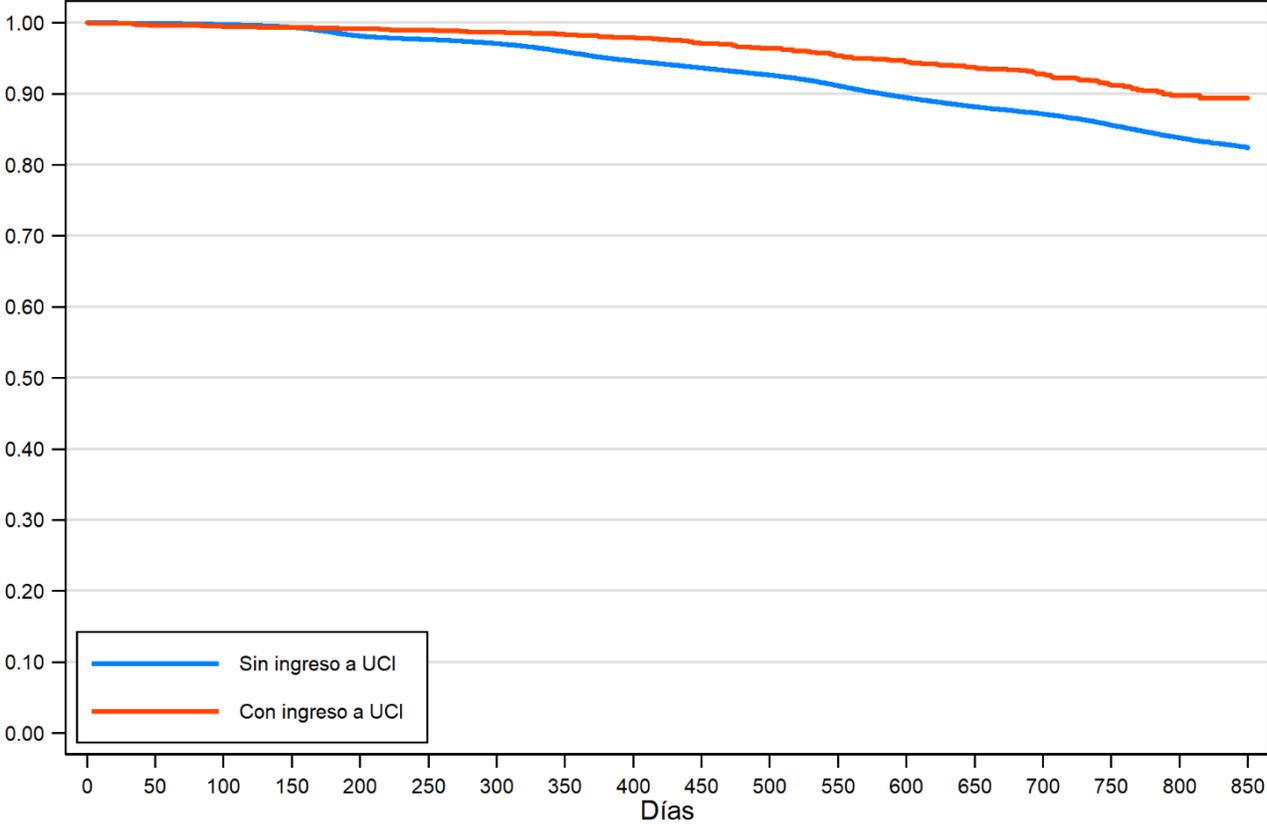
Log-rank test <0.001

**Figura 18** Probabilidad de Reinfección por SARS-CoV-2 en pacientes mayores de 19 años según presencia de Neumonía



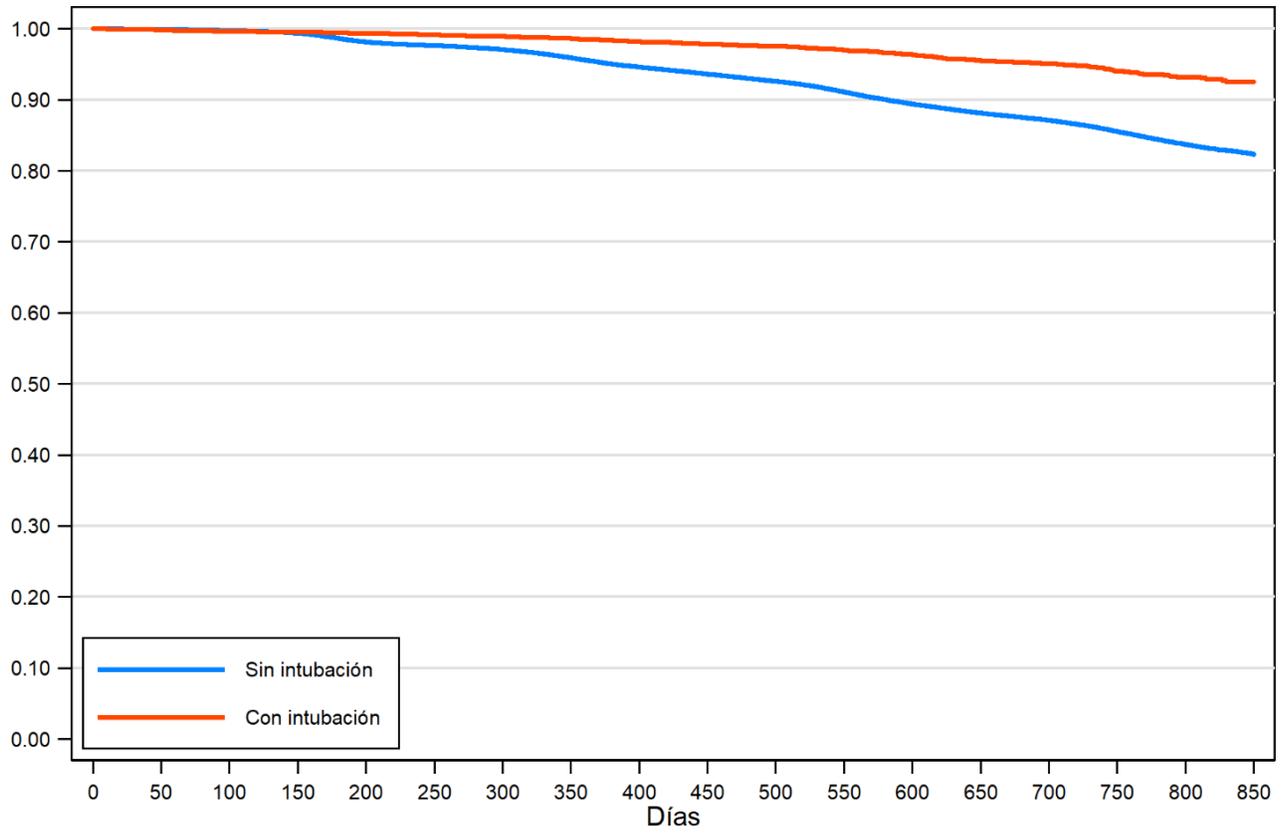
Log-rank test <0.001

**Figura 19** Probabilidad de Reinfección por SARS-CoV-2 en pacientes mayores de 19 años según requerimiento de ingreso a UCI



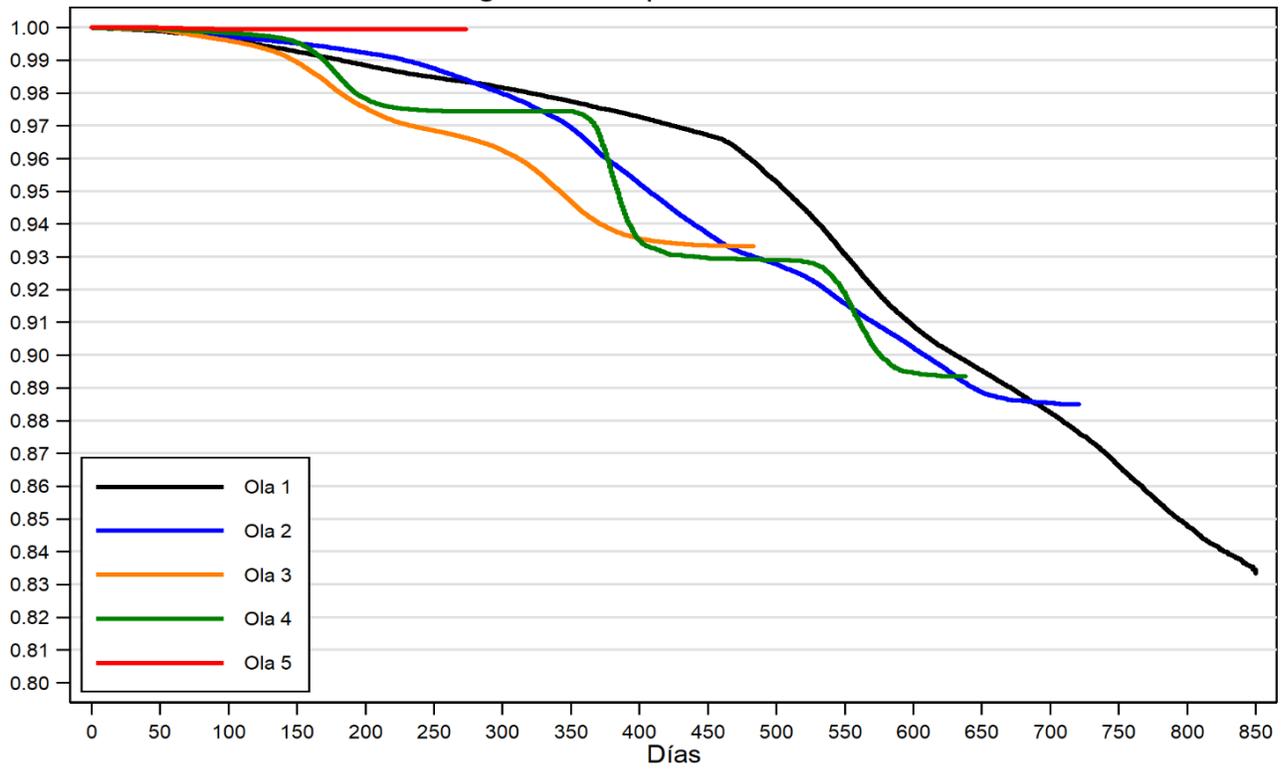
Log-rank test <0.001

**Figura 20** Probabilidad de Reinfección por SARS-CoV-2 en pacientes mayores de 19 años según requerimiento de intubación



Log-rank test <0.001

**Figura 21** Probabilidad de Reinfección por SARS-CoV-2 en pacientes mayores de 19 años según oleada epidémica



Log-rank test <0.001

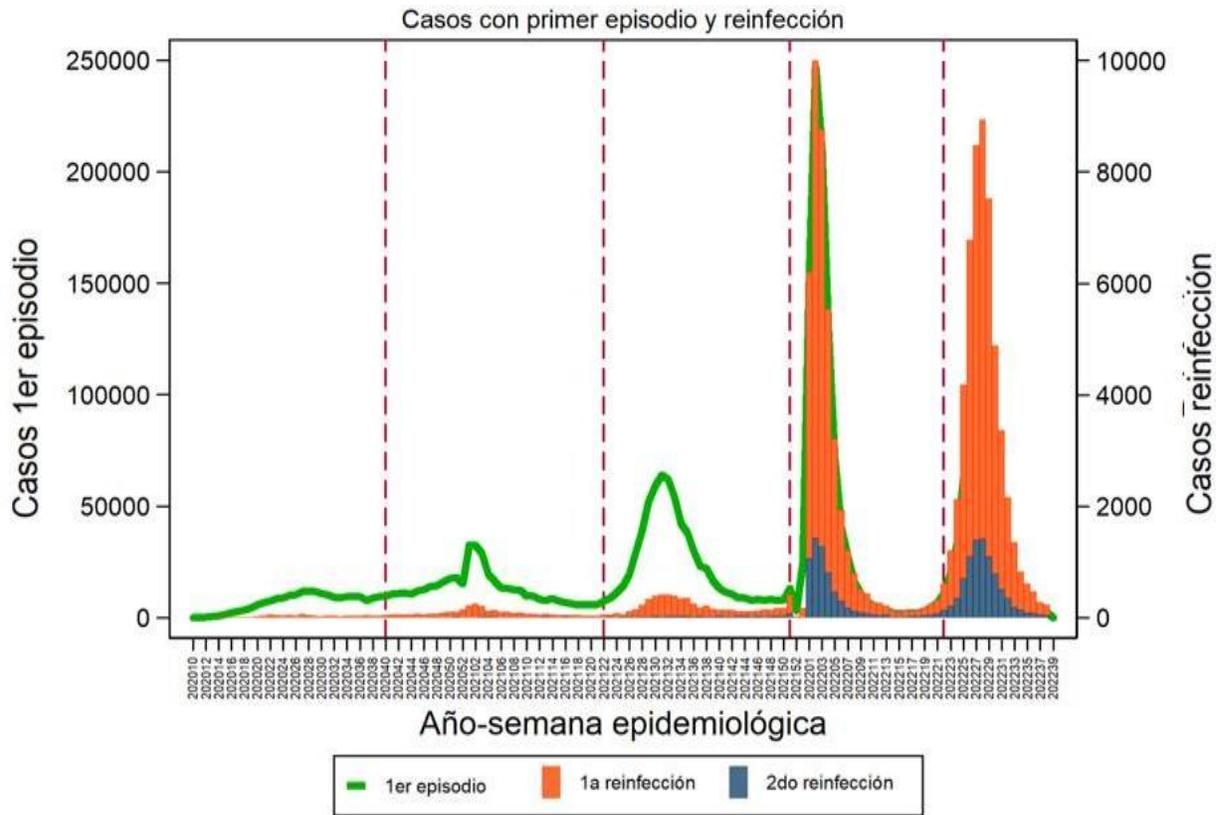
**Tabla 3.** Análisis multivariado entre variables clínicas y sociodemográficas con reinfección por SARS-CoV-2 en pacientes mayores de 19 años del IMSS

Variables	Modelo crudo			Modelo completo			Modelo 1*			Modelo 2**		
	HR	IC 95%	p†	HR	IC 95%	p†	HRa	IC95%	p†	HRa	IC 95%	p†
<b>Sexo</b>												
Femenino	1.45	1.43-1.47	<0.001	1.35	1.34-1.37	<0.001	1.35	1.33-1.37	<0.001	1.35	1.34-1.37	<0.001
<b>Grupo de edad</b>												
30-39	1.12	1.10-1.14		1.12	1.10-1.14		1.12	1.10-1.14		1.12	1.10-1.14	
40-49	1.06	1.04-1.08	<0.001	1.12	1.10-1.13	<0.001	1.12	1.10-1.13	<0.001	1.12	1.10-1.14	<0.001
50-59	0.74	0.73-0.76		0.88	0.86-0.90		0.88	0.86-0.90		0.89	0.87-0.91	
60 y más	0.28	0.27-0.30		0.43	0.41-0.45		0.43	0.41-0.45		0.43	0.42-0.45	
<b>Oleada epidémica</b>												
2	1.20	1.18-1.22		1.42	1.40-1.44					1.45	1.43-1.49	
3	1.64	1.61-1.68	<0.001	2.17	2.12-2.22	<0.001				2.14	2.08-2.19	<0.001
4	1.50	1.46-1.53		1.88	1.83-1.93					1.84	1.80-1.90	
5	0.14	0.12-0.16		0.18	0.16-0.21					0.17	0.15-0.20	
<b>Ocupación</b>												
Trabajador de la salud	1.79	1.77-1.82	<0.001	1.39	1.37-1.42	<0.001	1.41	1.39-1.44	<0.001	1.38	1.35-1.40	<0.001
<b>Comorbilidades</b>												
Diabetes	0.62	0.60-0.63	<0.001	0.94	0.92-0.97	<0.001	0.94	0.92-0.97	<0.001	0.94	0.92-0.97	<0.001
Hipertensión	0.70	0.68-0.71	<0.001	1.05	1.02-1.07	<0.001	1.05	1.02-1.07	<0.001	1.04	1.02-1.07	<0.001
Obesidad	0.95	0.93-0.96	<0.001	1.01	0.99-1.03	0.38	1.01	1.00-1.03	0.22	1.01	0.99-1.03	0.35
Tabaquismo	0.94	0.91-0.96	<0.001	1.01	0.98-1.04	0.46	1.01	0.98-1.04	0.41	1.01	0.98-1.04	0.50
VIH	1.15	1.04-1.26	0.006	1.32	1.2-1.45	<0.001	1.33	1.2-1.50	<0.001	1.33	1.2-1.46	<0.001
Asma	1.20	1.15-1.25	<0.001	1.12	1.1-1.17	<0.001	1.12	1.1-1.17	<0.001	1.12	1.1-1.17	<0.001
<b>Complicaciones</b>												
Intubación	0.33	0.29-0.37	<0.001	0.81	0.72-0.93	0.002	0.82	0.72-0.93	0.002	0.83	0.73-0.94	0.003
Neumonía	0.42	0.40-0.42	<0.001	0.89	0.85-0.93	<0.001	0.90	0.85-0.93	<0.001	0.89	0.85-0.93	<0.001
Ingreso a UCI	0.48	0.41-0.57	<0.001	1.13	0.95-1.36	0.17	1.14	0.95-1.36	0.16	1.12	0.9-1.33	0.22
Manejo ambulatorio	3.26	3.17-3.36	<0.001	1.96	1.89-2.03	<0.001	1.95	1.89-2.03	<0.001	1.94	1.87-2.00	<0.001
<b>Inmunidad por vacunación</b>												
vacunación	9.62	9.42-9.83	<0.001	9.40	9.20-9.60	<0.001	9.60	9.40-9.80	<0.001			
<b>Esquema incompleto</b>												
	12.9	12.0-14.0	<0.001	13.5	12.5-14.5	<0.001	13.4	12.4-14.4	<0.001			

Abreviaturas: HR (Hazard ratio). HRa (Hazard ratio ajustado)

†Chi cuadrada. \*Modelo 1 ajustado por oleada epidémica \*\*Modelo 2 ajustado por inmunidad por vacunación.

Figura 22 Curva epidémica por oleadas de casos en pacientes mayores de 19 años del IMSS.



Corte: Sep 26 2022

**Tabla 4.** Distribución de casos y tasa de incidencia de reinfección según ola de primera infección

Primera infección	Reinfección	Casos	Tiempo-persona	Tasa de incidencia *	IC95%
1	1	806	15,627,430	5.2	4.8-5.5
1	2	1,286	47,183,337	2.7	2.6-2.9
1	3	1,076	40,038,532	2.7	2.5-2.9
1	4	8,542	31,908,889	26.8	26.2-27.3
1	5	5,625	21,026,041	26.8	26.1-27.5
2	2	1,725	55,612,192	3.1	3.0-3.3
2	3	1,887	82,606,045	2.3	2.2-2.4
2	4	15,806	66,113,120	23.9	23.5-24.3
2	5	11,764	43,605,530	27.0	26.5-27.5
3	3	2,706	67,658,160	4.0	3.9-4.2
3	4	13,262	92,408,785	14.4	14.1-14.6
3	5	15,787	61,162,637	25.8	25.4-26.2
4	4	5,847	105,528,601	5.5	5.4-5.7
4	5	18,061	89,453,083	20.2	19.9-20.5
5	5	2,133	40,015,854	5.3	5.1-5.6
Total		106,313	859,948,236	12.36	12.3-12.5

\*por 100,000 primeras infecciones