

CONTROVERSIAS DURANTE LA PANDEMIA DE COVID-19

WANDA CORNISTEIN¹, JAVIER DESSE², YANINA NUCCETELLI³, DANIELA SANTONATO¹, VIVIANA M. RODRÍGUEZ⁴,
ANALÍA DE CRISTÓFANO⁵, MARÍA INÉS STANELONI⁶, MARÍA PAULA HERRERA⁶, ÁNGEL COLQUE⁷

¹Servicio de Prevención y Control de Infecciones, Hospital Universitario Austral, Pte Derqui, Provincia de Buenos Aires, ²Unidad de Infectología, Hospital Subzonal Provincial E. F. Erill, Belén de Escobar. Provincia de Buenos Aires, ³Servicio de Control de Infecciones, Instituto de Diagnóstico, Servicio de Infectología, HIGA Gral. San Martín, La Plata, Provincia de Buenos Aires, ⁴Servicio de Infectología, Hospital General de Agudos E. Tornú, Buenos Aires, ⁵Comité de Control de Infecciones y Sección de Infectología, Hospital Italiano de Buenos Aires, ⁶Servicio de Infectología, Instituto Médico de Alta Complejidad, Salta, ⁷Complejo Médico Churruca Visca, Buenos Aires, Argentina

Resumen La pandemia COVID-19 produjo un impacto en la salud pública y la economía mundial. El objetivo de este documento fue actualizar según la evidencia disponible, el manejo de algunos elementos básicos en los Programas de Control de Infecciones (PCI) y la atención diaria de los pacientes. Como resultado: 1. No se recomienda el uso rutinario de barbijo N95 para la atención de pacientes sospechosos o confirmados de COVID-19. Datos disponibles indican que el SARS-CoV-2 se ha propagado principalmente a través de la transmisión por gotas y contacto. En ciertas situaciones se describen contagios de persona a persona a través de la vía respiratoria aérea observadas en ambientes poco ventilados, y mientras el individuo realizaba acciones de mayor potencialidad de transmisión. 2. Se acepta el reuso limitado y métodos de descontaminación de máscaras/barbijos N95 bajo protocolos seguros y eficaces en el contexto de recursos limitados. 3. Se puede levantar el aislamiento de pacientes confirmados de COVID-19 bajo una estrategia basada en la clínica, factores de riesgo individuales y tiempo de evolución de la enfermedad. 4. No se requiere PCR control en casos confirmados para determinar el alta epidemiológica. 5. La evidencia actual demuestra que existe la posibilidad de reinfección, aunque su diagnóstico es difícil. 6. La medición de anticuerpos tiene un rol específico en estudios de prevalencia, diagnóstico de síndrome inflamatorio multisistémico y cuadro compatible con PCR negativa después del 7° día.

Palabras clave: COVID-19, controversias, barbijos N95, anticuerpos, reinfección, aislamiento

Abstract *Controversies during the COVID-19 pandemic.* The COVID-19 pandemic has had an impact on public health and the global economy. The objective of this document was to update, according to the available evidence, the management of some basic elements in the Infection Control Programs (PCI) and the daily care of patients. As a result: 1. The routine use of the N95 masks is not recommended for the care of suspected or confirmed COVID-19 patients. Available data indicates that SARS-CoV-2 has spread primarily like most other common respiratory viruses, through droplet and contact transmission. In certain situations, person-to-person transmission is described through the airway, observed in poorly ventilated environments, and while the individual carried out actions of greater potential transmission. 2. The limited reuse and decontamination methods of N95 masks are accepted under safe and effective protocols in the context of limited resources. 3. The isolation of patients with COVID-19 can be lifted under a strategy based on the clinic, individual risk factors and time of evolution of the disease. 4. PCR control is not required in confirmed cases to determine epidemiological discharge. 5. Current evidence shows that there is a possibility of reinfection although its diagnosis is difficult. 6. The measurement of antibodies has a specific role in prevalence studies, diagnosis of multisystemic inflammatory syndrome and a picture compatible with negative PCR after the 7th. day.

Key words: COVID-19, controversies, N95 masks, antibodies, reinfection, isolation

PUNTOS CLAVE

- Desde el primer caso de COVID-19 comunicado hasta ahora, las evidencias sobre la prevención y manejo epidemiológico del SARS-Cov-2 sufrieron cambios frecuentes y claras diferencias entre organismos nacionales e internacionales, lo que generó cierta confusión e incertidumbre.
- El objetivo del presente documento es actualizar según la mejor evidencia disponible, el manejo de algunos tópicos con alto impacto en los Programas de Control de Infecciones, que resultan controvertidos:
- Indicaciones del uso de máscara/barbijo N95, uso prolongado, reúso y métodos seguros de descontaminación
- Criterios seguros para discontinuar el aislamiento en pacientes COVID-19.
- Consideraciones sobre reinfección por SARS-CoV-2. Puntos a tener en cuenta.
- Utilidad de la determinación de anticuerpos para SARS-CoV-2 en diferentes situaciones.

La pandemia de COVID-19 (SARS-CoV-2) produjo un impacto en la salud pública y la economía mundial. Desde el primer caso reportado hasta fecha, la evidencia sobre la prevención y manejo epidemiológico se modificó con claras diferencias entre organismos como la Organización Mundial de la Salud (OMS), Center Disease Control (CDC) o European Center Disease Control (ECDC).

En Argentina hemos adaptado numerosas estrategias con bajos niveles de evidencia que se implementaron según sitio geográfico y directivas locales y/o del Ministerio de Salud de la Nación (MSN). Los cambios periódicos de protocolo, conforme a la aparición de las publicaciones con diferente grado de evidencia científica generaron confusión —en ciertas situaciones— acerca de cuál sería la mejor recomendación. El objetivo de este documento es actualizar, según la evidencia disponible, el manejo de algunos tópicos controversiales con alto impacto en los Programas de Control de Infecciones y la atención diaria de los pacientes tales como: el uso rutinario de barbijo N95 para la atención de pacientes sospechosos o confirmados de COVID-19, reúso limitado y métodos de descontaminación de máscaras/barbijos N95, desislamiento de pacientes COVID positivos, necesidad de control por PCR en casos confirmados, la posibilidad de reinfección y rol de la medición de anticuerpos.

Resultados de la revisión

1) ¿Se requiere el uso de máscara/barbijo N95 para el cuidado rutinario de los pacientes sospechosos o confirmados de COVID-19? Respuesta: No.

Diversas publicaciones cuestionan los conceptos que brindaron organismos de referencia tales como la OMS o el CDC con relación al mecanismo de transmisión del

virus SARS-CoV-2 y el rol de los diferentes tipos de máscaras como parte integrante del equipo de protección personal (EPP) en el personal de la salud¹⁻³. Desde el inicio de la pandemia, se adjudicó a este virus la transmisión por gotas y transmisión por aerosoles, solo en situaciones que favorecen dicho proceso (ej. aspiración de secreciones). Es por ello, la justificación de la normativa en los diferentes escenarios, del uso del barbijo quirúrgico en el primer caso y del tipo N95 en el segundo, siempre asociado a las medidas de aislamiento de contacto. Recientemente un grupo de especialistas emitieron un comunicado acerca de la necesidad de replantear las vías de transmisión viral⁴. Varios estudios compararon la eficiencia de ambos tipos de máscaras durante la pandemia de H1N1, cuyos resultados fueron fuente de directivas frente al COVID-19^{5, 6}. La evidencia actual sugiere que este virus, a diferencia del SARS-CoV-1 posee un mayor R0, que explica un mecanismo de transmisibilidad más eficiente⁷. Según el CDC, se transmite de persona a persona de manera más eficiente que la influenza, pero no al punto de como lo hace el sarampión⁸. Sabemos que una proporción significativa de infecciones por SARS-CoV-2 (se estima que 40-45%) transcurren en pacientes asintomáticos y el virus puede ser transmitido de una persona a otra, en esta condición⁹. Por el contrario, si el SARS-CoV-2 se propagara principalmente a través de la transmisión por aerosoles, como el sarampión, se hubiera esperado observar una propagación global de la infección considerablemente más rápida a principios de la pandemia, y porcentajes más altos de infección previa medida por encuestas serológicas. Algunos datos disponibles indican que el SARS-CoV-2 se ha propagado principalmente, como la mayoría de los otros virus respiratorios comunes, a través de la transmisión por gotas. La transmisión por aerosoles se produce a través de la vehiculización del microorganismo en el núcleo de partículas menores a 0.5 µm, capaces de quedar suspendidas en el aire más allá de 1.8 m, contrariamente, la transmisión por gotas en partículas mayores a 0.5 µm, caen por su propio peso antes de la distancia mencionada. No obstante, hemos aprendido a lo largo de estos meses que también deberíamos incorporar otras variables en esta definición, como el distanciamiento, la acción realizada y la ventilación. En ciertas situaciones se describen contagios de SARS-CoV-2 de persona a persona a través de aerosoles, en ambientes poco ventilados, y mientras el individuo infectado cantaba o gritaba (acciones de mayor potencialidad de transmisión). Es decir, la transmisión viral depende de múltiples factores tales como: características de vehiculización, distanciamiento entre personas, ventilación del lugar, equipo de protección, entre otras^{7, 10, 11}. Las enfermedades que se propagan de manera eficiente a través de la transmisión por aerosoles tienden a tener altas tasas de ataque, dado que infectan a muchos individuos en un corto período de tiempo. Recientes investigaciones pro-

mueven el concepto de que no hay una única y absoluta vía de transmisión posible de los microorganismos, sino que se establece un predominio de una sobre las otras. Esta situación ocurriría también con el SARS-Cov-2⁵. La transmisión viral depende de múltiples factores tales como: características de vehiculización, distanciamiento entre personas, ventilación del lugar, equipo de protección, entre otras¹². La evidencia actual demuestra que la transmisión del virus se realiza de persona a persona principalmente por vía respiratoria por gotas (sin protección ni distanciamiento pertinente), contacto de superficies contaminadas y por fomites^{13, 14}. En el personal de la salud, la mayor experiencia recogida en relación a la transmisión del SARS –Cov2 surge de sus antecesores (SARS, MERS) y del impacto del H1N1 en la pandemia del año 2009¹⁵. Hasta la fecha, ningún estudio ha podido encontrar SARS-CoV-2 viable en muestras de aire. Incluso si así ocurriese, sería necesario demostrar que el SARS-CoV-2 es competente, tanto para la replicación como para la infección, en el contexto de entornos de atención médica donde el EPP se usa de manera apropiada, junto con higiene de manos, para considerar que la transmisión aérea representa un modo importante de transmisión. Varios de los estudios publicados que avalarían la transmisión por aerosoles, se realizaron en condiciones de laboratorio, por lo cual se requieren más estudios para aceptar de manera acabada esta teoría^{10, 16-19}. Es probable que se produzca la transmisión por aerosol del SARS-CoV-2, pero según los datos epidemiológicos actuales, no parece ser la vía principal de transmisión. El número reproductivo de SARS-CoV-2 es aproximadamente 2.5, (similar a la influenza); en contraste, el número reproductivo de sarampión (transmisión por aerosoles) es 18. El inóculo viral necesario para establecer la infección por SARS-CoV-2 parece ser mucho mayor que el del sarampión. La tasa de ataque secundario sintomático del SARS-CoV-2 en los hogares, en los estudios publicados, ha oscilado entre 4.6% y 17.1% y esto es poco consistente con la transmisión aérea¹⁸. Diversas publicaciones concluyeron que el SARS-CoV-2 no se transmite –principalmente- por aerosoles y que las medidas básicas de control de infecciones, incluido el uso de barbijo, (guantes, camisolín, máscara facial/antiparras), higiene de las manos y del medio ambiente, son adecuadas para prevenir la transmisión nosocomial del SARS-CoV-2^{16, 20-22}. Una publicación no encontró diferencias en el tasa de infección, comparando la utilización de ambos tipos de máscara/barbijo y le da más peso –como factor que disminuye la transmisión del virus-, al recambio de aire ambiental en situaciones de aerosolización²³. Otros estudios promueven el uso de máscaras/barbijos de alta eficiencia en situaciones de ventilación inadecuada, independientemente de enfrentar maniobras de aerosolización²⁴. Distintas sociedades científicas, y organismos como CDC y OMS, proponen el mantenimiento de los

distintos escenarios para el uso de los diferentes tipos de máscaras/ barbijos. El N95 o equivalente, en lugar de un barbijo quirúrgico, se recomienda para los siguientes escenarios: a) Procedimientos que generan aerosoles y b) Procedimientos quirúrgicos que podrían presentar un mayor riesgo de transmisión si el paciente tiene COVID-19 (generan aerosoles o cirugías que involucran regiones anatómicas donde las cargas virales pueden ser más altas, como la nariz y la garganta, la orofaringe, el tracto respiratorio, etc.)^{18, 22, 25-27}. Se debe tener presente que los respiradores con válvulas de exhalación no se recomiendan si no poseen filtro, o bien un barbijo quirúrgico sobre ellos, y no deben usarse durante los procedimientos quirúrgicos, ya que el aire exhalado sin filtrar comprometería el campo estéril. En resumen, el riesgo de infección probablemente dependa de múltiples factores, incluidos: la duración de la exposición, las comorbilidades del paciente, ventilación y tamaño del inóculo viral. Si bien la experiencia mundial con el SARS-CoV-2 hasta ahora indica que la transmisión por gotas es el mecanismo principal de propagación de la enfermedad¹⁸, continúa la incertidumbre sobre su transmisión aérea, especialmente por el riesgo que implica para los trabajadores de la salud⁹. No obstante, el CDC establece que la posibilidad de que la transmisión del virus no sea por gota, se puede identificar en tres escenarios: a) espacios cerrados, ventilación inadecuada, exposición prolongada¹¹. La efectividad del EPP depende de su disponibilidad, la capacitación adecuada del personal, el estricto cumplimiento de la higiene de manos, complementado con los controles ambientales físicos adecuados. Se requiere mayor investigación para responder a todos los interrogantes^{16, 28, 29}. Se necesitan más estudios para ampliar las situaciones descritas como “aerosolización” más allá de los procesos invasivos sobre el paciente, donde la ventilación del sitio juega un rol importante para disminuir la capacidad de transmisión³⁰.

2. ¿Se puede hacer un uso prolongado y/o reuso del barbijo N95? Respuesta: Sí.

El uso prolongado hace referencia a su utilización en la atención de cohortes de pacientes, es decir, aquellos infectados por el mismo microorganismo e internados en la misma área, sin quitarse el mismo entre paciente y paciente. El reuso se refiere a usar la misma máscara/ barbijo N95 para atender varios pacientes, pero retirado y guardado entre la atención de cada paciente³¹ (Tabla 1). Las máscaras/barbijos N95 están diseñados para un solo uso, pero pueden reutilizarse en situaciones críticas como la experimentada en esta pandemia³². No obstante, su rendimiento disminuye a medida que aumenta el número de horas y modalidad de reuso. Durante los períodos de mayor demanda de atención médica y cuidados del personal de la salud, se sugiere optimizar su utilización reservándolo para procedimientos generadores de aerosoles (PGA); utilizar máscaras faciales o barbijo quirúr-

TABLA 1.– Comparación entre uso prolongado y reuso limitado de barbijos N 95

| | Uso prolongado | Reuso |
|-------------|---|---|
| Definición | Uso continuo durante la jornada | Utilización entre paciente y paciente |
| Preferencia | Para sectores con más de un paciente con la misma patología | Para pacientes con la misma patología distribuidos diferentes sectores del hospital |
| Ventajas | Evitar tocar reiteradas veces el respirador y por lo tanto menos riesgo de transmisión por contacto | Prolonga la vida útil del barbijo |
| Desventajas | "Incomodidad". Requiere de protección externa para evitar su contaminación (máscara o barbijo quirúrgico) | Requiere control del proceso de colocación y retiro para evitar la contaminación. |
| Durabilidad | Algunos mencionan hasta 8 horas de uso continuo, aunque ello puede depender de consideraciones higiénicas (p. ej., contaminación) o prácticas (p. ej., descansos, toilette) más que a un número predeterminado de horas. No hay un tiempo establecido, dependerá del uso, ajuste, funcionalidad y cuidado. | El número de veces que se puede reutilizar un N95 está limitado por: Ajuste Rendimiento de filtración Contaminación y suciedad |
| Comentarios | Debe mantener su ajuste y función. Descartarse cuando estén contaminados con sangre, secreciones respiratorias o nasales u otros fluidos corporales de los pacientes. Realizar higiene de las manos antes y después de tocar o ajustar el respirador | Daño Debe mantener su ajuste y función. Descartarse cuando estén contaminados. Higiene de manos luego de su manipulación. Establecer un espacio limpio, con bolsa individual y aireada para su conservación. |

gico cubriendo el barbijo N95 para evitar su deterioro; proponer el uso prolongado para el personal asignado a actividades específicas que utilizará el mismo barbijo N95 durante el turno en el cual se lleve a cabo la misma actividad; estrategias de reuso limitado y decontaminación³³. Como describen Kobayashi y col., cada país ha puesto en práctica su propia recomendación, observándose ciertas discrepancias³³. La Food and Drug Administration (FDA) y el CDC, sugieren una duración máxima de uso continuo que depende del lugar de trabajo –en relación al tipo de actividades que se desarrollen–, consideraciones higiénicas (por ejemplo, contaminación) o prácticas (por ejemplo, necesidad de usar el baño, los descansos para comer, etc.). No hay un número predeterminado de tiempo de uso continuo. Los barbijos N95 visiblemente contaminados con sangre, secreciones respiratorias o nasales u otros fluidos corporales, dañados (por ejemplo, correas rotas, pieza nasal rota), deformados o que no puedan aprobar una verificación de ajuste, deben desecharse³². Asimismo, se recomienda utilizar protector facial pasible de ser desinfectado para proteger el barbijo, colgar los barbijos usados en un área de almacenamiento designada

o mantenerlos en un lugar limpio con un recipiente que no condense la humedad, como una bolsa de papel, entre usos (para que no se toquen el uno al otro). El número de usos se puede limitar a no más de cinco, por dispositivo, según los cambios en el ajuste del barbijo, entendiendo que es posible que algunos modelos se puedan colocar más de cinco veces sin perder el ajuste^{31, 32, 34}. Si bien en Argentina no existen recomendaciones desde organismos oficiales (ANMAT, Ministerio de Salud de la Nación), la Sociedad Argentina de Infectología elaboró un documento donde avala el uso extendido y reuso de barbijos N95 como una estrategia aceptable para cubrir la demanda frente a la pandemia³⁵.

La decisión de implementar políticas que permitan el uso prolongado y/o la reutilización limitada de las máscaras/barbijos N95 deben tomarla los profesionales del Servicio / Comité de Control de Infecciones y Seguridad e Higiene, bajo el marco de las recomendaciones existentes. Se deben considerar los mecanismos de transmisión de la infección según el riesgo en la exposición (por ej. procedimientos generadores de aerosoles), cantidad de máscaras/barbijos N95 disponibles, calidad de los

mismos, índice actual de uso y situación epidemiológica local. El objetivo es disponer de insumos adecuados y seguros para satisfacer la demanda durante la pandemia. Los centros de salud deben disponer de protocolos internos para aconsejar al personal que deseche cualquier máscara/barbijos N95 que esté dañada, sucia o que genere dificultad para respirar. En una misma institución se pueden implementar ambas estrategias dependiendo de las características edilicias donde se ubican los pacientes y las tareas específicas de cada sector. El CDC también sugiere otra estrategia de reúso que implica entregar cinco barbijos N95 a cada miembro del personal de salud, utilizando un barbijo para cada día, conservándolo en un recipiente que no condense la humedad al final de cada turno. El objetivo es reducir el riesgo de transferencia por contacto de patógenos del N95 al usuario durante la reutilización. Esta estrategia ofrecería el tiempo necesario para la pérdida de la viabilidad del microorganismo, durante el almacenamiento³².

3. ¿Es seguro realizar decontaminación de barbijos N95? Respuesta: Sí.

La decontaminación es un proceso para reducir la cantidad de patógenos en los barbijos N95, antes de reutilizarlos. Se emplea para limitar el riesgo de autoinoculación. Para que sea aplicable en entornos sanitarios, el método de decontaminación debe eliminar las partículas virales, ser inocuo para el usuario, y no dañar su estructura ni propiedades originales. La decontaminación del N95 es una estrategia disponible durante una situación de crisis de disponibilidad. Es fundamental contar en la institución, de un protocolo riguroso para implementarla. Se considera un método efectivo para la decontaminación y la reutilización de los máscaras/barbijos N95, la que tenga en cuenta los siguientes elementos: a) el método debe inactivar los organismos contaminantes; b) no debe comprometer la estructura (posibilidad de ajuste adecuado), ni las propiedades (capacidad de filtración), c) no debe dejar residuos químicos que puedan ser nocivos para el usuario³³. Asimismo, los barbijos son personales y deben estar identificados. El usuario debe respetar medidas generales al utilizar un N95 de contaminado: a) el barbijo debe ser inspeccionado visualmente antes de colocarlo y debe ser desechado en caso de que algún componente parezca degradado o estructuralmente modificado; b) practicar una estricta higiene de las manos antes y después de su utilización, c) uso de guantes, d) solo debe tocarse la parte externa del barbijo; e) desecharlo, si la comprobación de ajuste falla³³. Los métodos de decontaminación deben evaluarse para cada modelo de barbijo N95, revisando las medidas de manera continua según la disponibilidad del tipo de dispositivo vigente en el programa de protección respiratoria de la institución.

Dentro de los métodos de decontaminación en diferentes países se mencionan: calor seco en estufa a 65-70° C (Alemania); vapor de peróxido de hidrógeno (Países

Bajos, Europa y EE.UU.); irradiación germicida ultravioleta y calor húmedo (Europa y EE.UU.). La duración máxima de uso prolongado osciló entre 4 horas (Francia, Nueva Zelanda y Suecia) y 40 horas (México), y el número máximo de ciclos de decontaminación osciló entre 2 (Alemania) y 5 (EE.UU.)³³. Un estudio reveló que el peróxido de hidrógeno en fase de vapor (VHP) era eficaz para decontaminar los barbijos N95 de un organismo único en múltiples ciclos de decontaminación. El respirador mantuvo su función hasta después de 10-20 ciclos del VHP, pero a continuación presentaba signos de degradación³⁶. Los estudios de decontaminación donde se utilizó VHP para el SARS-CoV-2 demostraron que no se recuperó ningún virus SARS-CoV-2 en el barbijo N95 y que se mantuvo la integridad estructural y funcional durante 10 ciclos de esterilización³⁶. La National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) reportó que la irradiación germicida ultravioleta, el VHP y el calor húmedo han mostrado ser los métodos más prometedores como métodos potenciales para descontaminar las máscaras/barbijos N95³². Los métodos para la decontaminación y la reutilización de barbijos N95 se consideran solo como excepcionales y como un último recurso ante la escasez de suministros de estos elementos.

4. ¿Se debe medir la eficacia de la máscara/ barbijo N95 luego de la decontaminación? Respuesta: Sí.

Los empleadores deben poder demostrar la eficacia de cualquier método de decontaminación utilizado contra patógenos de interés, incluido el SARS-CoV-2. También deben asegurarse que los métodos de decontaminación utilizados no produzcan peligros adicionales para la seguridad (por ejemplo, arcos eléctricos resultantes de colocar el barbijo con partes metálicas en microondas), o que los trabajadores estén adecuadamente protegidos contra esos peligros a través de controles administrativos y de ingeniería apropiados, prácticas de trabajo seguras y equipo de protección personal³². La NIOSH ha evaluado el rendimiento de filtración y ajuste de algunos modelos de barbijos N95 utilizando una variedad de métodos de decontaminación³⁷. Estas evaluaciones se realizaron en respiradores nuevos y sin usar que habían sido decontaminados. Para evaluar eficacia, se requiere de datos relacionados con el proceso de decontaminación, el uso de barbijos N95 y el seguimiento de cualquier reacción adversa como irritación de la piel, cefalea y dificultad ventilatoria. Se deben incluir tres ciclos de decontaminación para cada barbijo, según modelo y técnica, y muestreo de respiradores de contaminados para medir la eficiencia de filtración y el rendimiento de ajuste³².

5. ¿Puede ser seguro desaislar a un paciente COVID-19? Respuesta: Sí.

La decisión de discontinuar las precauciones basadas en la transmisión para pacientes con infección confirmada por SARS-CoV-2, debe hacerse utilizando una estrategia basada en los síntomas. El período de tiempo depende

de la gravedad de la enfermedad y de la presencia o no de inmunosupresión³⁸. Tempranamente en la pandemia, tanto CDC como la OMS abogaron por finalizar el aislamiento con una estrategia basada en la prueba de PCR. Se sugería que los pacientes contaran con defervescencia sin antitérmicos, mejoría del cuadro clínico y 2 pruebas de PCR consecutivas negativas separadas por al menos 24 h³⁸. Esta estrategia tuvo un gran impacto en los sistemas de salud, pues se observó rápidamente que los pacientes, con frecuencia, presentaban PCR positivas luego de resultados negativos, o aun persistentemente positiva por tiempo prolongado en ausencia de síntomas. Asimismo, en esta etapa se sugería mantener el aislamiento hospitalario de los pacientes confirmados. Esto implicó prolongación de la estadía hospitalaria –limitando la disponibilidad de camas–, sobreutilización de EPP y de pruebas diagnósticas.

En la actualidad, sabemos que, en base a diversos estudios, un porcentaje elevado de pacientes pueden cursar con PCR persistentemente positiva, pero que dicha situación no implica posibilidad de contagio a terceros. Esta situación se explica por la presencia de fragmentos virales residuales, sin demostración de replicación viral. En este sentido, ha cobrado importancia el umbral de ciclado (Ct por la sigla de la palabra en inglés, cycle threshold)^{39,40}. El Ct es el número de ciclos de PCR requeridos para que la fluorescencia de la muestra exceda un umbral predefinido. El valor de Ct es inversamente proporcional a la cantidad de ácido nucleico presente en la muestra. La mayoría de las pruebas de PCR de SARS-CoV-2 tienen un punto de corte de Ct < 40. Los pacientes con infecciones en estadios precoces suelen tener valores de Ct menores o iguales a 20-30 y aumentan progresivamente como reflejo de menores concentraciones de ARN viral conforme la respuesta inmune controla la infección. La mayoría de los informes en los que se obtuvieron cultivos virales incluyeron pacientes con infecciones leves a moderadas³⁹. Solamente se reportó un paciente en quien se encontró virus replicativo a los 20 días desde el inicio de los síntomas³⁹. No se conocen otros informes con descripciones de cultivos positivos más allá del día 10 desde el inicio de los síntomas, aun en pacientes con PCR persistentemente positiva. Se observó que aquellos con Ct de 13-17 se relacionaron con cultivos positivos, en tanto que no hubo resultados positivos en pacientes con Ct > 24 o 34 (de acuerdo a la prueba utilizada). Debemos considerar que la transmisibilidad tiene relación con el periodo evolutivo de la enfermedad. Así, la probabilidad de cultivar SARS-CoV-2 fue mayor en los primeros 5 días desde el inicio de los síntomas^{39, 41}. En forma semejante, un estudio epidemiológico conducido en Taiwán halló una tasa de ataque secundaria de 0.7% entre contactos estrechos de un caso índice, expuestos en los primeros 5 días desde el inicio de los síntomas. La tasa de ataque secundaria fue del 0% pasado este perio-

do⁴⁰. Un estudio realizado en los Países Bajos (n: 129), se centró específicamente en pacientes con enfermedad grave, incluyendo pacientes inmunocomprometidos³⁹. El 69% correspondía a pacientes internados en unidades de cuidados intensivos, 31% a unidades de cuidados no críticos y 23% eran inmunocomprometidos. Los investigadores tomaron muestras de tracto respiratorio superior e inferior en distintos momentos y las inocularon en cultivos celulares, obteniendo cultivos positivos de 23 casos (17.8%). La mediana de excreción viral infectiva (determinada por cultivo) fue de 8 días desde el inicio de los síntomas (rango IQ 5-11). El intervalo máximo desde el inicio de los síntomas asociado a cultivo positivo fue de 20 días (n = 1); aunque no se reportaron las características clínicas ni el curso de la enfermedad del paciente. La carga viral mediana fue significativamente mayor en pacientes con cultivo positivo, y la probabilidad de detectar virus replicativo fue < 5% tras 15 días desde el inicio de los síntomas^{39, 42}. La evidencia sugiere que para desaislar debemos considerar al tipo de paciente, gravedad y tiempo de evolución de la infección^{41, 43}. No hay evidencia que demuestre la necesidad de realizar PCR de control. En la Tabla 2, se resume la estrategia recomendada para desaislar pacientes de COVID-19.

Finalmente, y dada la limitada evidencia en la población de pacientes inmunocomprometidos, se sugiere la consulta con un infectólogo para efectivizar el retiro de las medidas de aislamiento. El ECDC recomienda en pacientes inmunosuprimidos con más de 3 días sin fiebre y mejoría clínica, desaislar al día 20 post-inicio de síntomas u optar por la estrategia basada en PCR. En caso de optar por la misma, tanto el CDC de EE.UU. Como el ECDC, en Europa, recomiendan obtener 2 resultados de PCR negativos consecutivos separados por al menos 24 horas para efectivizar la discontinuación de las medidas de aislamiento.

6. ¿Es posible la reinfección por SARS-CoV-2? Sí.

Es posible que pueda detectarse ARN de SARS-CoV-2 en muestras respiratorias durante semanas (hasta 104 días)⁴⁴. La tasa estimada acumulada de recurrencia de ARN positivo de SARS-CoV-2 (1 a 60 días) es de 12% (IC 95%: 12-13%)⁴⁵.

Debemos considerar que:

o Esto no significa que contenga virus con capacidad infectante, ya que se considera que una persona con COVID-19 leve a moderado puede excretar virus viable hasta los 10 días del inicio de los síntomas, mientras que los casos graves o en inmunocomprometidos pueden hacerlo hasta 20 días o más.

o Algunos pacientes pueden tener PCR intermitente negativa (cuando el valor es cercano al límite de detección del método).

El test de PCR puede tener falsos positivos (áreas con baja prevalencia, contaminación o error en la toma de la muestra, transporte o análisis)^{44, 46}.

TABLA 2.– Manejo del retiro de aislamiento de pacientes COVID positivos

| Caso | | | |
|--|--|--|------------------------------|
| 1. Pacientes con enfermedad leve a moderada SIN inmunocompromiso severo | Al menos 10 días desde el inicio de los síntomas | Al menos 24 h desde el último registro febril sin antitérmicos | Mejoría de los síntomas |
| 2. Pacientes asintomáticos sin inmunocompromiso severo | Al menos 10 días desde la PCR positiva | | |
| 3. Pacientes con enfermedad severa a crítica y/o severo inmunocompromiso | Al menos 10 días y hasta 20 días desde el inicio de los síntomas | Al menos 24 h desde el último registro febril sin antitérmicos | Mejoría de la sintomatología |
| 4. Pacientes asintomáticos con inmunocompromiso severo | Al menos 10 días y hasta 20 días desde la primera PCR positiva | | |

Con respecto a la inmunidad

o No hay evidencias firmes de que los anticuerpos (ATC) contra SARS-CoV-2 que aparecen luego de la infección sean protectores; y si lo fueran, se desconoce el nivel de los mismos para proteger de la reinfección⁴⁶.

o La duración de la inmunidad es aún desconocida. Para otros coronavirus, la reinfección podría ocurrir a partir de los 90 días de la infección inicial.

o La identificación y el título de ATC correlacionan con inmunidad antiviral.

o La mayoría de los pacientes desarrollan IgG y ATC neutralizantes.

o Éstos alcanzan un pico entre la 3^o y 4^o semana, y decaen después del 4^o mes, así como la actividad neutralizante.

o El impacto de la inmunidad celular no ha sido suficientemente estudiado aún.

o El riesgo de reinfección con otros coronavirus no necesariamente se asocia a la caída del título de ATC, pudiendo ocurrir aún con títulos altos⁴⁴.

Si bien en septiembre 2020, el ECDC reportaba solo 6 casos de reinfección documentada publicados, a la fecha continúan apareciendo nuevos casos (1 en Hong Kong, 1 en Bélgica, 1 en Nevada (EE.UU.), 1 en Ecuador y 2 en India)⁴⁷⁻⁵¹.

En el mes de octubre, se publicó el primer caso de muerte de una paciente con reinfección por SARS-CoV-2. Sin embargo, más casos probables se encuentran bajo investigación⁵².

Criterios para reinfección:

o Confirmación de laboratorio de dos infecciones por dos cepas diferentes, con dos episodios separados en el tiempo.

o Investigación adicional: clínica, epidemiológica, metodología diagnóstica, título de ATC, cultivos virales, secuenciación genética.

Considerar:

o La sensibilidad de la PCR, que oscila entre 66 y 80% de acuerdo al instrumento utilizado⁵⁴.

o Falsos positivos del test (áreas con baja prevalencia, contaminación o error en la toma de la muestra, transporte o análisis).

o La detección de material genético por RT-PCR solo, que no necesariamente correlaciona con infección activa o infectividad⁵².

o No se ha demostrado transmisión a los contactos, al menos en los primeros 6 casos confirmados de reinfección, hasta ahora.

o Intervalo de tiempo libre de síntomas entre episodios (punto de corte aún no establecido). Se sugieren 90 días⁵⁵.

o Identificación de virus infectante (cultivos virales, cuantificación de la carga viral Ct (< 30 dentro de los 45 días de la primera infección), secuenciación y análisis filogenético⁵⁶.

o Discordancia genética entre ambos SARS-CoV-2, mayor que la que podría ocurrir por evolución in vivo a corto plazo, es decir: virus genéticamente diferentes.

En un documento emitido por OPS/OMS, el 27 de octubre 2020, se describe como caso sospechoso de reinfección por SARS-CoV-2⁵⁶:

o Persona sintomática o asintomática con resultado positivo para SARS-CoV-2, después de un periodo ≥ 90 días posterior a la primera infección por SARS-CoV-2, en la cual se descartó la excreción prolongada del SARS-CoV-2 o del ARN del virus y la infección por otro agente.

o Persona con sintomatología compatible con COVID 19, con resultados positivos en la prueba para SARS-CoV-2, después de un período ≥ 45 días posteriores a la primera infección por SARS-CoV-2, en la cual se descartó la excreción prolongada del SARS-CoV-2 o del ARN del virus y la infección por otro agente.

Se plantean las siguientes situaciones en la práctica cotidiana:

Una persona con COVID-19 confirmado por PCR clínicamente recuperada, es re testada y la PCR es positiva, ¿debería ser considerada como potencialmente infecciosa y aislada nuevamente?⁴⁵.

o No está indicado re testear a una persona asintomática, recuperada de COVID, dentro de los 3 meses posteriores.

o La persistencia de PCR+ dentro de los primeros 3 meses es posible. Sin embargo, no se ha recuperado virus viable más allá de los 10 días del inicio de los síntomas.

o Luego de los 90 días, la probabilidad de reinfección debe ser considerada y debe ser evaluado caso por caso.

o Si reaparecen síntomas dentro de los 3 meses, se debe re testear si no se identifica un diagnóstico alternativo.

Una persona previamente infectada y con resolución clínica presenta síntomas compatibles con COVID, ¿debe ser nuevamente testada y aislada?².

Debe ser testada si presenta síntomas compatibles más allá de los 3 meses del episodio inicial.

o Si la PCR es positiva, debe ser considerado infectante y aislado de acuerdo a las pautas ya establecidas.

Para trabajadores de la salud clínicamente recuperados de COVID, con una exposición de alto riesgo a un caso confirmado:

o Dentro de los primeros 3 meses: no retestear, no aislar; hacer automonitoreo de síntomas.

o Más allá de los 3 meses: aislamiento y exclusión laboral¹⁷.

7. ¿Es útil la determinación de anticuerpos para SARS-CoV-2? Sí, en determinadas situaciones.

Los escenarios donde es útil solicitar anticuerpos IgM/IgG para SARS-CoV-2 son:

a. Evaluación del paciente con alta sospecha clínica y epidemiológica, con pruebas moleculares negativas y con fecha de inicio de síntomas de más de 7 días (con 14 días se aumenta la sensibilidad del estudio)^{57, 58}.

b. Diagnóstico del síndrome inflamatorio multisistémico en niños.

c. Para estudios epidemiológicos de seroprevalencia.

El diagnóstico definitivo de la infección por SARS-CoV-2 se realiza mediante la detección de partículas virales por pruebas moleculares, la detección de respuesta inmunológica en el huésped puede ayudar a determinar la presencia actual o pasada de la infección en determinadas situaciones. Hay dos tipos de anticuerpos, neutralizantes y no neutralizantes o de fijación. La neutralización se

define como la pérdida de infectividad de un virus cuando un anticuerpo neutralizante se le une, los anticuerpos de fijación no tienen habilidad para evitar la infección del virus a otras células. Los anticuerpos neutralizantes juegan un rol fundamental en controlar la infección, aunque no hay datos suficientes que demuestren que su presencia puede evitar la reinfección viral.

Las pruebas –a la fecha–, no permiten diferenciar la detección de anticuerpos neutralizantes o de fijación. Si se detectan anticuerpos IgG ello indica que hay respuesta de linfocitos T (los linfocitos T co-estimulan a los linfocitos B en la producción de anticuerpos). Esta respuesta de linfocitos T se acompaña hasta el momento en todos los virus de la familia del SARS-CoV-2 de una respuesta citotóxica por parte de estos. Actualmente existen en el mercado diferentes pruebas que permiten detectar anticuerpos (IgA, IgM o IgG) frente a SARS-CoV-2. La mayoría se basa en la inmunocromatografía (lateral-flow), y se han denominado test rápidos, pues el resultado se genera en unos 15 minutos. Sin embargo, existen otras técnicas, de ELISA o quimioluminiscencia, que son más sensibles y específicas. Según la evidencia actual, la OMS⁵⁹ únicamente recomienda el uso de test rápidos de anticuerpos para determinadas situaciones y estudios, y con fines de investigación. Las pruebas de detección rápida de anticuerpos no se consideran adecuadas para el diagnóstico de infección aguda. Tampoco la serología tipo ELISA u otras técnicas de inmunoensayo de alto rendimiento están indicadas por sí solas para el diagnóstico en la fase aguda de la enfermedad. Recientemente se ha descrito que la mediana del tiempo de seroconversión para anticuerpos totales (Ab) desde el inicio de los síntomas es en el día 11, para IgM en el día 12 y para IgG en el día 14⁵⁹. La presencia de anticuerpos fue $< 40\%$ entre los pacientes dentro de 1 semana desde el inicio de síntomas, y aumentó rápidamente a 100% (Ab), 94.3% (IgM) y 79.8% (IgG) desde el día 15. En base a estos resultados la detección de IgM sería ligeramente más precoz que las de IgG⁶⁰. Dicho estudio fue realizado mediante un método de ELISA. En el mismo trabajo se determinó la sensibilidad de anticuerpos totales siendo de 38% , 89% y 100% en la primera, segunda y tercera semana, respectivamente. Sin embargo, no hay información certera para considerar si estos tiempos son válidos usando la inmunocromatografía⁶⁰. Tampoco si en pacientes asintomáticos la cinética de la respuesta inmunitaria es similar o no. En general las pruebas de IgM tienen menor sensibilidad que las pruebas de IgG o inmunoglobulinas totales, cuya sensibilidad llega a su pico en las semana 3 y 4 posteriores al inicio de síntomas, con una rápida caída de títulos a partir de la quinta semana, desde inicio de síntomas, hasta los 90 días, a partir del cual la velocidad en la caída de anticuerpos es menor. Se necesitan más estudios para definir el tiempo real de duración de presencia y detección de anticuerpos posterior a la infección^{57, 61}. El valor

predictivo del estudio depende no solo de la sensibilidad del método, sino también de la evaluación clínica pretest y de la prevalencia de la enfermedad de la población, encontrándose, por ello, una mayor tasa de falsos positivos IgM en poblaciones con baja prevalencia de la infección⁶². A la fecha no hay evidencias para recomendar el empleo de estas pruebas diagnósticas para certificar infección pasada, debido a que, en diferentes estudios clínicos, solo el 70% de las personas expuestas han mostrado desarrollar anticuerpos⁶³.

Conclusiones

Desde el inicio de la pandemia, las medidas de prevención y control epidemiológico de casos han ido cambiando. La evidencia disponible actualmente no avala el uso rutinario de barbijo N95 para la atención de pacientes sospechosos o confirmados de COVID-19, priorizando su uso en los PGA y en condiciones donde el espacio sea cerrado, ventilación inadecuada y exposición prolongada. Las estrategias para prolongar la vida útil de los barbijos N95 están aprobadas por organismos internacionales en situaciones de crisis, falta de recursos y bajo protocolos controlados. La decisión de discontinuar el aislamiento de un paciente con COVID debe realizarse utilizando una estrategia basada en los síntomas, gravedad de la enfermedad e inmunosupresión. No se recomienda utilizar estudios de PCR para control. La reinfección es posible, aún falta evidencia acerca de la causa (mutación vs. falta de inmunidad). La medición de anticuerpos se reserva para situaciones específicas y su resultado dependerá de la sensibilidad del método y la prevalencia de la enfermedad.

Agradecimientos: A la Comisión de Infecciones Asociadas al Cuidado de la salud de la Sociedad Argentina de Infectología por propiciar el trabajo conjunto y la elaboración de recomendaciones.

Conflicto de Intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

- Jimenez JL. Arguments Against Aerosol Transmission Don't Hold Water. *Medscape* 2020; July 30. En: <https://www.medscape.com/viewarticle/934837?>; consultado noviembre 2020.
- Xie X, Li Y, Chwang AT, Ho PL, Seto WH. How far droplets can move in indoor environments--revisiting the Wells evaporation-falling curve. *Indoor Air* 2007; 17:211-25.
- Schulz M, Balkanski YJ, Quelle W, Dulac F. Role of aerosol size distribution and source location in a three-dimensional simulation of a Saharan dust episode tested against satellite-derived optical thickness. *J Geophys Res Atmos* 1998;103: 10579-92.
- Morawska L, Milton DK. It is time to address airborne transmission of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis* 2020; 71:2311-3.
- Airborne Transmission of SARS-CoV-2: Proceedings of a Workshop-in Brief. The National Academies Press. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine 2020. Washington, DC: The National Academies Press, 2020, p 1-18. En: <https://www.nap.edu/download/25958#>; consultado noviembre 2020.
- N95 respirators vs medical masks for preventing influenza among health care personnel: A randomized clinical trial. En: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31479137/>; consultado noviembre 2020.
- Cevik M, Kuppalli K, Kindrachuk J, Peiris M. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *BMJ* 2020;371:m3862. En: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33097561>; consultado octubre 2020.
- CDC. How Coronavirus Spreads. En: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/how-covid-spreads.html>; consultado octubre 2020.
- Buonanno G, Stabile L, Morawska L. Estimation of airborne viral emission: Quanta emission rate of SARS-CoV-2 for infection risk assessment. *Environ Int* 2020; 141:105794.
- Ng K, Poon BH, Kiat Puar TH, et al. COVID-19 and the risk to health care workers: A case report. *Ann Intern Med* 2020; 172: 766-7.
- CDC. Scientific Brief: SARS-CoV-2 and Potential Airborne Transmission. En: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/more/scientific-brief-sars-cov-2.html>; consultado octubre 2020.
- Fang FC, Benson CA, Del Rio C, et al. COVID-19 - Lessons learned and questions remaining. *Clin Infect Dis* 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa1654. Online ahead of print.
- Conly J, Seto WH, Pittet D, Holmes A, Chu M, Hunter PR. Erratum: Use of medical facemasks versus particulate respirators as a component of personal protective equipment for health care workers in the context of the COVID-19 pandemic. *Antimicrob Resist Infect Control* 2020; 9: 1-7.
- Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: A review of viral, host, and environmental factors. *Ann Intern Med* 2021; 174: 69-79.
- Ippolito M, Vitale F, Accurso G, Iozzo P, Gregoretti C, Giarratano A, et al. Medical masks and respirators for the protection of healthcare workers from SARS-CoV-2 and other viruses. *Pulmonology* 2020; 26:204-12.
- Conly J, Seto WH, Pittet D, Holmes A, Chu M, Hunter PR. WHO Infection Prevention and Control Research and Development Expert Group for COVID-19. Use of medical face masks versus particulate respirators as a component of personal protective equipment for health care workers in the context of the COVID-19 pandemic. *Antimicrob Resist Infect Control* 2020; 6:9:126. Erratum in: *Antimicrob Resist Infect Control* 2020; 9:151.
- Organización Mundial de la Salud. Recomendaciones sobre el uso de mascarillas en el contexto de la COVID-19. Orientaciones provisionales. En: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331789/WHO-2019-nCoV-IPC_Masks-2020.3-spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y; consultado noviembre 2020.
- Infectious Diseases Society of America. Personal Protective Equipment in Medical Settings covid-19-real-time-learning-network/infection-prevention/personal-protective-equipment-in-medical-settings/. En: <https://www.idsociety.org/covid-19-real-time-learning-network/infection-prevention/personal-protective-equipment-in-medical-settings/>; consultado diciembre 2020.
- Chou R, Dana T, Jungbauer R, Weeks C, McDonagh MS. Masks for prevention of respiratory virus infections, including SARS-CoV-2, in healthcare and community set-

- tings: A living rapid review. *Ann Intern Med* 2020; 173: 542-55.
20. Wong SCY, Kwong RTS, Wu TC, et al. Risk of nosocomial transmission of coronavirus disease 2019: an experience in a general ward setting in Hong Kong. *J Hosp Infect* 2020; 105: 119-27.
 21. Health A, Canada S. AHS Guidelines for Continuous Masking. En: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/ppih/if-ppih-covid-19-ppe-continuous-use-guidance-masking.pdf>; consultado noviembre 2020.
 22. CDC. Scientific Brief: SARS-CoV-2 and Potential Airborne Transmission. En: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/more/scientific-brief-sars-cov-2.html>; consultado noviembre 2020
 23. Periyasamy P, Ng BH, Ali UK, Rashid ZZ, Kori N. Aerosolized SARS-CoV-2 transmission risk: Surgical or N95 masks? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2020. doi: 10.1017/ice.2020.465
 24. Tang S, Mao Y, Jones RM, et al. Aerosol transmission of SARS-CoV-2? Evidence, prevention and control. *Environ Int* 2020; 144:106039.
 25. Colque A, Staneloni I, Cornistein W, et al. Recomendaciones inter-institucional para la prevención de covid-19. En: https://www.sati.org.ar/images/2020-03-22-PREVENCIÓN_COVID_SADI_SATI_INE_ADECI.pdf; consultado noviembre 2020.
 26. ADECI. Recomendaciones breves con respecto al uso de elementos de protección personal. En: http://www.adecei.org.ar/images/EPP_frentea_COVID19_ADECI.pdf; consultado noviembre 2020.
 27. CDC. Interim Infection Prevention and Control Recommendations for Healthcare Personnel During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. En: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/infection-control-recommendations.html>; consultado diciembre 2020
 28. The Lancet Respiratory Medicine. COVID-19 transmission-up in the air. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 1159.
 29. Personal protective equipment (PPE) for healthcare workers: new Cochrane evidence - Evidently Cochrane. En: <https://www.evidentlycochrane.net/personal-protective-equipment/>; consultado noviembre 2020
 30. Wilson N, Corbett S, Tovey E. Airborne transmission of covid-19. *BMJ* 2020; 370: m3206.
 31. Recommended guidance for extended use and limited reuse of N95 filtering facepiece respirators in healthcare settings | NIOSH | CDC. En: <https://www.cdc.gov/niosh/topics/hcwcontrols/recommendedguidanceextuse.html>; consultado noviembre 2020.
 32. COVID-19 decontamination and reuse of filtering face piece respirators | CDC. En: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/ppe-strategy/decontamination-reuse-respirators.html>; consultado en noviembre 2020.
 33. Kobayashi LM, Marins BR, Costa PCDS, Perazzo H, Castro R. Extended use or reuse of N95 respirators during COVID-19 pandemic: An overview of national regulatory authority recommendations. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2020; 41: 1364-6.
 34. FDA. N95 respirators, surgical masks, and facemasks. En: <https://www.fda.gov/medical-devices/personal-protective-equipment-infection-control/n95-respirators-surgical-masks-and-face-masks>; consultado noviembre 2020.
 35. SADI - Sociedad Argentina de Infectología - Comisión de Infecciones asociadas. al Cuidado de la Salud y Seguridad del Paciente. En: <https://www.sadi.org.ar/comisiones-de-trabajo/comision-de-iacs-y-sp-inf-asoc-al-cuidado-de-la-salud-y-seguridad-del-paciente>; consultado noviembre 2020
 36. FDA. Final Report for the Bioquell Hydrogen Peroxide Vapor (HPV) Decontamination for Reuse of N95 Respirators. En: <https://www.fda.gov/media/136386/download>; consultado noviembre 2020.
 37. Decontaminated Assessment Results | NPPTL | NIOSH | CDC. En: <https://www.cdc.gov/niosh/npptl/respirators/testing/DeconResults.html>; consultado noviembre 2020.
 38. CDC. Discontinuation of Transmission-Based Precautions and Disposition of Patients with COVID-19 in Healthcare Settings (Interim Guidance). En: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/disposition-hospitalized-patients.html>; consultado noviembre 2020
 39. Rhee C, Kanjilal S, Baker M, Klompas M. Duration of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (sars-cov-2) infectivity: when is it safe to discontinue isolation? *Clin Infect Dis* 2020; 25:ciaa1249.
 40. Mermel LA. Disposition of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) whose respiratory specimens remain positive for severe acute respiratory coronavirus virus 2 (SARS-CoV-2) by polymerase chain reaction assay (PCR). *Infect Control Hosp Epidemiol* 2020; 41: 1326-7.
 41. CDC. Duration of isolation and precautions for adults with COVID-19. En: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/duration-isolation.html>; consultado noviembre 2020
 42. van Kampen JJA, van de Vijver DAMC, Fraaij PLA, et al. Duration and key determinants of infectious virus shedding in hospitalized patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Nat Commun* 2021; 12: 267.
 43. Guidance for discharge and ending of isolation of people with COVID-19. En: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/guidance-discharge-and-ending-isolation-people-covid-19>; consultado en noviembre 2020.
 44. Threat assessment brief: reinfection with sars-cov-2: considerations for public health response En: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/threat-assessment-brief-reinfection-sars-cov-2>; consultado noviembre 2020.
 45. Mattiuzzi C, Henry BM, Sanchis-Gomar F, Lippi G. SARS-CoV-2 recurrent RNA positivity after recovering from coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Acta Biomed* 2020; 91: e2020014.
 46. CDC. Clinical questions about covid-19: questions and answers. En: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/faq.html>; consultado noviembre 2020.
 47. MacMullan M, Chellamuthu P, Mades A, Das S, Turner, Ibrayeva A. Rapid detection of SARS-CoV-2 antibodies in oral fluids. En: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.12.20210609v1.full.pdf>; consultado en noviembre 2020.
 48. Lu J, Peng J, Xiong Q. Clinical, immunological and virological characterization of COVID-19 patients that test re-positive for SARS-CoV-2 by RT-PCR. *EBioMedicine* 2020; 59: 102960.
 49. To KK, Hung IF, Ip JD, et al. COVID-19 re-infection by a phylogenetically distinct SARS-coronavirus-2 strain confirmed by whole genome sequencing. *Clin Infect Dis* 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa1275.
 50. Tillett RL, Sevinsky JR, Hartley PD, et al. Genomic evidence for reinfection with SARS-CoV-2: a case study. *Lancet Infect Dis* 2021; 21: 52-8.
 51. Duggan NM, Ludy SM, Shannon BC, Reisner AT, Wilcox SR. Is novel coronavirus 2019 reinfection possible? Interpreting dynamic SARS-CoV-2 test results. *Am J Emerg Med* 2021; 39: 256.
 52. Dutch researchers report first death from COVID-19

- reinfection - BNO News. En: <https://bnonews.com/index.php/2020/10/dutch-researchers-report-first-death-from-covid-19-reinfection/>; consultado noviembre 2020.
53. Roy S. COVID-19 reinfection: Myth or truth? *SN Compr Clin Med* 2020. doi: 10.1007/s42399-020-00335-8. Online ahead of print.
54. Arafkas M, Khosrawipour T, Kocbach P, et al. Current meta-analysis does not support the possibility of COVID-19 reinfections. *J Med Virol* 2020. doi: 10.1002/jmv.26496.
55. Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Malek JA, et al. Assessment of the risk of SARS-CoV-2 reinfection in an intense re-exposure setting. *Clin Infect Dis* 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa1846.
56. Organización Panamericana de la Salud /OMS. Orientaciones provisionales para la detección de casos de reinfección por SARS-CoV-2 - En: <https://www.paho.org/es/documentos/orientaciones-provisionales-para-deteccion-casos-reinfeccion-por-sars-cov-2>; consultado noviembre 2020
57. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of COVID-19: Serologic Testing. En: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-serology/>; consultado noviembre 2020
58. Española De Enfermedades S. Recomendaciones SEIMC Recomendaciones de SEIMC sobre el uso de las pruebas de detección de anticuerpos. En: <https://www.finddx.org/>; consultado noviembre 2020
59. Advice on the use of point-of-care immunodiagnostic tests for COVID-19. En: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/advice-on-the-use-of-point-of-care-immunodiagnostic-tests-for-covid-19>; consultado noviembre 2020
60. Watson J, Whiting PF, Brush JE. Interpreting a covid-19 test result. *BMJ* 2020; 369:m1808.
61. I Ibarondo FJ, Fulcher JA, Goodman, et al. Rapid decay of anti-SARS-CoV-2 antibodies in persons with mild Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383:1085-7.
62. Yang Z, Wu J, Ye F, et al. Expert consensus-based laboratory testing of SARS-CoV-2. *J Thorac Dis* 2020; 12:4378-90.
63. What a Negative COVID-19 Test Really Means - The Atlantic. En: <https://www.theatlantic.com/science/archive/2020/06/how-negative-covid-19-test-can-mislead/613246/>; consultado noviembre 2020