

Lima, agosto de 2021

SERIE REVISIONES RÁPIDAS N° 05-2021

Tiempo de permanencia de anticuerpos y reinfección en pacientes con antecedente de infección por SARS-CoV-2



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA



PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto Nacional
de Salud



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

REVISIÓN RÁPIDA

Tiempo de permanencia de anticuerpos y reinfección en pacientes con antecedente de infección por SARS-CoV-2

Ciudad de Lima / Perú / Agosto 2021

Dr. Víctor Suarez Moreno
Jefe
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dr. Fernando Donaires Toscano
Director General
CENTRO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

Dra. Nora Reyes Puma
Responsable
UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública
Centro Nacional de Salud Pública
Instituto Nacional de Salud
Cápac Yupanqui 1400 Jesús María
Lima 11, Perú
Telf. (511) 7481111 Anexo 2207

Este informe de revisión rápida fue generado en respuesta a un requerimiento del Ministerio de Salud.

El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través de su Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Autores

Rosa Silva Ocas
Estefanía Lecca Sánchez

Revisores

Fabiola Huaroto Ramírez¹
Karen Huamán Sanchez¹
Nora Reyes Puma¹

¹ Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

<https://web.ins.gob.pe/salud-publica/publicaciones-unagesp/noticias-tecnicas>



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada solo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse y con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). Tiempo de permanencia de anticuerpos y reinfección en pacientes con antecedente de infección por SARS-CoV-2. Elaborado por R Silva, E Lecca. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Centro Nacional de Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, agosto de 2021. Serie Revisiones Rápidas N° 05-2021.

TABLA DE CONTENIDOS

MENSAJES CLAVES	7
RESUMEN EJECUTIVO	9
I. INTRODUCCIÓN.....	12
II. OBJETIVO	12
III. METODOLOGÍA.....	12
IV. RESULTADOS	14
V. CONCLUSIONES.....	34
VI. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES	36
VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS.....	36
VIII. FINANCIAMIENTO	36
IX. REFERENCIAS	36
X. ANEXOS	40

MENSAJES CLAVES

- El objetivo de la revisión fue identificar y sistematizar la evidencia disponible sobre el tiempo de permanencia de seropositividad y capacidad de neutralización de los anticuerpos (Ac) contra el SARS-CoV-2, la incidencia de reinfección y el tiempo hasta la ocurrencia de este evento, en personas con antecedente de infección por SARS-CoV-2.
- Se incluyeron 32 estudios: 20 estudios evaluaron el tiempo de permanencia de seropositividad de Ac anti SARS-CoV-2 (IgG, IgM, IgA (anti-S, anti-N, anti-RBD, Ac totales): 11 estudios evaluaron únicamente el tiempo de permanencia de seropositividad de los Ac, 9 estudiaron el tiempo de permanencia de seropositividad y capacidad de neutralización de los Ac, y 5 estudiaron únicamente el tiempo de permanencia de la capacidad de neutralización de los Ac. 7 estudios evaluaron la incidencia de reinfección y el tiempo hasta la ocurrencia de este evento.
- La población incluida correspondió a adultos con antecedente de infección por SARS-CoV-2, 23 estudios incluyeron cohortes en población general, 6 incluyeron a personal de salud y 3 a donantes de plasma convaleciente.
- La mayoría (85%, 17/20) de los estudios coinciden en reportar la persistencia de Ac a los 6 meses de seguimiento, con variaciones en las frecuencias de las inmunoglobulinas (Ig) específicas (IgA, IgM, IgG) para las proteínas Spike (S), el complejo de unión al receptor (RBD) o a la proteína de nucleocápside (N).
- Los estudios reportaron que, hasta al menos 6 meses, la persistencia de la capacidad de neutralización de los Ac varió entre el 30.7 y 100% en los participantes.
- La incidencia de reinfección varió desde 0 a 4.85% en un tiempo aproximado de seguimiento de 180 días. De los 4 (57.14%) estudios que consideraron como intervalo de tiempo mínimo de 90 días en su definición de reinfección: la menor media de tiempo hasta la reinfección reportada fue de 116 ± 21 días y la mayor fue de 212 ± 25 días.
- Las personas que tuvieron una infección inicial por SARS-CoV-2 en comparación a aquellos sin infección previa (grupo control) tuvieron un menor riesgo de infección (reinfección), observándose la reducción de la incidencia entre 84 a 89% en relación al grupo control; esta evidencia procede de 2 estudios. La reducción de riesgo se mantuvo inclusive para el subgrupo de personas con infección inicial de tipo asintomática (reducción de incidencia de 52% en relación control) aunque en menor magnitud que en aquellos que desarrollaron síntomas de COVID-19 (reducción incidencia de 93% en relación al control).
- La mayoría de estudios (66%) que reportaron el tiempo de permanencia de seropositividad y capacidad de neutralización de los anticuerpos, tuvieron serias preocupaciones de riesgo de sesgos debido principalmente a la pérdida de participantes durante el seguimiento. Por otro lado, el 72% de los estudios que evaluaron la incidencia de reinfección fueron valorados con alguna preocupación de

riesgo de sesgo debido al diseño retrospectivo y que la documentación de la reinfección no estuvo respaldada por la realización de un análisis de secuenciación genómica.

RESUMEN EJECUTIVO

ANTECEDENTES

La enfermedad causada por el coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) denominada como COVID-19 fue reportada inicialmente en la ciudad de Wuhan en China en diciembre de 2019 (1,3). Al poco tiempo, el 11 de marzo de 2020, fue caracterizada como pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS). El espectro de la enfermedad es amplio e incluye desde cuadros leves y autolimitados hasta neumonía atípica severa y progresiva, falla multiorgánica y muerte (4,5). De acuerdo a la OMS, en el 2020 se subregistraron más de 1.8 millones de muertes a causa de esta enfermedad a nivel mundial. El Perú ha sido uno de los países más afectado en Latinoamérica con, al 30 de julio de 2021, más de 2 millones de casos y 196 214 fallecidos (letalidad de 9.31%) (6). Por lo tanto, conocer el tiempo de duración de esta inmunidad adquirida por la infección causada por SARS-CoV-2 es importante para poder guiar estrategias de vigilancia epidemiológica y de inmunizaciones.

OBJETIVO

El objetivo de esta revisión fue identificar y sistematizar la evidencia disponible sobre el tiempo de permanencia de seropositividad y capacidad de neutralización de los Ac contra el SARS-CoV-2, la incidencia de reinfección y el tiempo hasta el evento en personas con antecedente de infección por SARS-CoV-2.

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión rápida basada en dos preguntas: En pacientes con antecedente de infección por SARS-CoV-2 ¿Cuál es el tiempo de permanencia de seropositividad y capacidad de neutralización de los Ac contra el SARS-CoV-2? ¿Cuál es la incidencia de reinfección y el tiempo hasta este evento?

Se incluyeron estudios de cohorte. Para ello, se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos MEDLINE/PubMed, EMBASE/Ovid y LOVE/Epistemonikos. Luego de eliminar duplicados, los autores seleccionaron los ítems que cumplieran con las preguntas establecidas.

RESULTADOS

Se incluyeron 32 estudios: 20 evaluaron el tiempo de permanencia de seropositividad de Ac anti SARS-CoV-2: 11 estudios evaluaron únicamente el tiempo de permanencia de seropositividad de los Ac, 9 estudiaron el tiempo de permanencia de seropositividad y capacidad de neutralización de los Ac, y 5 estudiaron únicamente el tiempo de permanencia de la capacidad de neutralización de los Ac 7 estudios evaluaron la incidencia de reinfección y el tiempo hasta este evento.

La población incluida correspondió a adultos con antecedente de infección por SARS-CoV-2, 23 estudios incluyeron cohortes en población general, 6 incluyeron a personal de salud y 3 a donantes de plasma convaleciente. Para los estudios que evaluaron el tiempo de permanencia de seropositividad y capacidad de neutralización de los Ac, los periodos de observación fluctuaron entre 6 meses a 1 año.

La mayoría (85%, 17/20) de los estudios coinciden en reportar la persistencia de Ac a los 6 meses de seguimiento, con variaciones en las frecuencias de las inmunoglobulinas (Ig) específicas (IgA, IgM, IgG) para las proteínas Spike (S), el complejo de unión al receptor (RBD) o a la proteína de nucleocápside (N). Los estudios reportaron que, hasta al menos 6 meses, la persistencia de la capacidad de neutralización de los Ac varió entre el 30.7 y 100% en los participantes.

La incidencia de reinfección varió desde 0 a 4.85% en un tiempo aproximado de seguimiento de 180 días. De los 4 (57.14%) estudios que consideraron como intervalo de tiempo mínimo de 90 días en su definición de reinfección: la menor media de tiempo hasta la reinfección reportada fue de 116 ± 21 días y la mayor fue de 212 ± 25 días. Las personas que tuvieron una infección inicial por SARS-CoV-2 en comparación a aquellos sin infección previa (grupo control) tuvieron un menor riesgo de infección (reinfección), observándose una reducción de la incidencia de 84 a 89% en pacientes con infección previa en relación al grupo control; esta evidencia procede de 2 estudios. Hall et al., (41) realizó un sub-análisis de acuerdo a la presencia o no de síntomas de COVID-19 durante la infección inicial, reportando que el riesgo de reinfección en aquellos que fueron asintomáticos durante la infección inicial fue menor en comparación al grupo control (RTIa: 0.48, IC 95%: 0.37 – 0.63; reducción de riesgo relativo (RRR): 52%), aunque la reducción del riesgo fue mayor para el subgrupo con presencia de síntomas de COVID-19 en la infección inicial en comparación al grupo control (RTIa: 0.074, IC 95%: 0.06 – 0.10; RRR: 92.6%).

La valoración de riesgos de sesgos indicó que los estudios que presentaron serias preocupaciones de riesgo de sesgos fueron el 65.75%: en los estudios sobre el tiempo de permanencia de seropositividad y capacidad de neutralización de los Ac anti-SARS-CoV-2, esta seria preocupación se presentó principalmente en el dominio 2 (sesgo de deserción) debido la pérdida de más del 60% de los participantes al final del seguimiento lo cual podría afectar la validez de los resultados. En los estudios sobre incidencia de reinfección, fue más frecuente (71.4%) la valoración de alguna preocupación de riesgo de sesgo debido a que el 71.4% fueron estudios retrospectivos y, en el 85.7% de los estudios las definiciones de reinfección no pudieron ser respaldadas por la realización de un análisis de secuenciación genómica.

Las limitaciones de esta revisión son: que, debido a la heterogeneidad de las pruebas utilizadas para medir Ac, las definiciones de reinfección y la manera de reportar los desenlaces entre los diferentes estudios no fue posible realizar un meta-análisis para ninguno de los desenlaces. Adicionalmente, se incluyeron 8 (25%) estudios en pre-print y estos podrían modificar sus resultados y/o conclusiones en sucesivas versiones hasta su publicación, no siendo posible garantizar que respondan satisfactoriamente la revisión por pares y sean finalmente publicados.

CONCLUSIONES

La evidencia disponible mostró que la mayoría (85%) de los estudios coinciden en reportar la persistencia de Ac a los 6 meses de seguimiento, con variaciones en las frecuencias de (Ig) específicas (IgA, IgM, IgG) para las proteínas S, RBD o a la proteína N. Hasta al menos 6 meses, la persistencia de la capacidad de neutralización de los Ac varió entre el 30.7 y 100% en los participantes. La incidencia de reinfección varió entre 0 a 4.85%, en un tiempo aproximado de seguimiento de 180 días. De los 4 (57.14%) estudios que consideraron como intervalo de tiempo mínimo de 90 días en su definición de reinfección: la menor media de tiempo hasta la reinfección reportada fue de 116 ± 21 días y la mayor fue de 212 ± 25 días. El antecedente de infección por SARS-CoV-2 redujo la incidencia de reinfección entre 84 y 89% en comparación a aquellos individuos sin infección previa (grupo control). La reducción de riesgo se mantuvo inclusive para el subgrupo de personas con infección inicial de tipo asintomática (reducción de incidencia de 52% en relación control); aunque, en menor magnitud que en aquellos que desarrollaron síntomas de COVID-19 (reducción incidencia de 93% en relación al control).

PALABRAS CLAVES: COVID-19; SARS-CoV-2; Reinfección, Anticuerpos, Neutralización

I. INTRODUCCIÓN

La enfermedad causada por el coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) denominada como COVID-19 fue reportada inicialmente en la ciudad de Wuhan en China en diciembre de 2019 (1,3). Al poco tiempo, el 11 de marzo de 2020, fue caracterizada como pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS). El espectro de la enfermedad es amplio e incluye desde cuadros leves y autolimitados hasta neumonía atípica severa y progresiva, falla multiorgánica y muerte (4,5). De acuerdo a la OMS, en el 2020 se subregistraron más de 1.8 millones de muertes a causa de esta enfermedad a nivel mundial. El Perú ha sido uno de los países más afectado en Latinoamérica con, al 30 de julio de 2021, más de 2 millones de casos y 196 214 fallecidos (letalidad de 9.31%) (6).

En personas sobreviviente a la COVID-19, se ha reportado la persistencia de anticuerpos (Ac) anti SARS-CoV-2 hasta por meses, sin embargo; hasta el momento no se conoce el tiempo de duración de esta inmunidad natural. A pesar de que reportes iniciales informaron la disminución de Ac a los 3 meses (7), estudios posteriores con mayor tiempo de seguimiento mostraron que los niveles de Ac de tipo IgG se mantenían estables hasta por un periodo de 6 meses (8,9). Asimismo, se ha reportado menores incidencias de infección (reinfección) en personas con antecedentes de haber tenido COVID-19 en comparación de aquellas poblaciones sin infección previa (10,11).

Por lo tanto, conocer el tiempo de duración de esta inmunidad adquirida por la infección por el SARS-CoV-2 es importante para poder guiar estrategias de vigilancia epidemiológica y de inmunizaciones.

II. OBJETIVO

El objetivo de esta revisión fue identificar y sistematizar la evidencia disponible sobre el tiempo de permanencia de seropositividad y capacidad de neutralización de los Ac contra el SARS-CoV-2, la incidencia de reinfección y el tiempo hasta el evento en personas con antecedente de infección por SARS-CoV-2.

III. METODOLOGÍA

3.1. Formulación de pregunta PICO

En pacientes con antecedente de infección por SARS-CoV-2 ¿Cuál es el tiempo de permanencia de seropositividad y capacidad de neutralización de los Ac contra el SARS-CoV-2? ¿Cuál es la incidencia de reinfección y el tiempo hasta el evento?

P	Paciente adulto con antecedente de infección por SARS-CoV-2
I	No aplica
C	No aplica
O	<ul style="list-style-type: none"> • Porcentaje de seropositividad a Ac IgG, IgM, IgA (anti-S, anti-N, anti-RBD, Ac totales) • Capacidad de neutralización de los Ac • Reinfeción por SARS-CoV-2 (Incidencia y tiempo hasta la ocurrencia del evento)
T	Tiempo de seguimiento de al menos 6 meses

Ac: anticuerpo, Ig: inmunoglobulina, Anti-S: anti proteína S, Anti-N: anti nucleocápside, Anti-RBD: anti dominio de unión al receptor (del inglés *receptor binding domain*)

3.2. Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión

- El estudio que incluye la población, intervención, comparador y desenlaces de acuerdo a las preguntas PICO-T.
- Tipo de estudio: Estudios de cohorte
-

Criterios de exclusión

- Estudios en población con Síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS, causado por MERS-CoV), Síndrome respiratorio agudo severo (SARS, causado por SARS-CoV-1) o infección por cualquier otro coronavirus distinto al SARS-CoV-2.
- Estudios sobre inmunidad celular
- Estudios en población pediátrica
- Grupo poblacional único con una enfermedad o condición crónica específica. Por ejemplo: diabetes, enfermedad renal crónica en hemodiálisis, pacientes oncológicos.
- Revisiones narrativas y artículos de opinión.

No se excluyó por fecha de publicación, ni por idioma original del estudio. Se incluyeron los siguientes formatos de publicación: publicaciones a texto completo, cartas al editor y comentarios (únicamente si contaban con los datos suficientes sobre las características de los participantes, intervención y desenlaces) y artículos en pre-print (manuscritos sin revisión por pares)

3.3. Estrategia de búsqueda

Se confeccionó la estrategia de búsqueda para las bases de datos MEDLINE/PubMed, EMBASE/Ovid, y la plataforma LOVE/Epistemonikos incluyendo términos en lenguaje natural y lenguaje estructurado (Tesauros, MeSH terms, DeCS terms, Emtree) según cada base de datos para los términos de la pregunta PICO. La búsqueda sistemática se efectuó hasta el día 16 de junio de 2021. Se revisaron también las referencias de los estudios incluidos y estudios sugeridos por los solicitantes de esta revisión. No se realizaron búsquedas de literatura gris. Las estrategias de búsqueda para cada base bibliográfica se muestran en el **Anexo 01**.

3.4. Selección de evidencia y extracción de datos

Luego de la búsqueda, las referencias de los artículos hallados fueron transferidas al software Rayyan®, donde se eliminaron los ítems duplicados y se realizó la fase inicial de selección por lectura de títulos y resúmenes. Luego, se continuó con la fase de selección por lectura a texto completo de las referencias potencialmente relevantes identificadas. Posteriormente, se realizó la extracción de datos. Todo este proceso fue pareado.

A diferencia de una revisión sistemática, no se trató de contactar a los autores en caso no se tuviera el texto completo disponible. Debido a la heterogeneidad de las pruebas utilizadas para medir Ac, las definiciones de reinfección y la manera de reportar los desenlaces entre los diferentes estudios, no fue posible realizar un meta-análisis para ninguno de los desenlaces. Los datos extraídos se presentaron de manera narrativa y en tablas cuando fue posible.

3.5. Evaluación del riesgo de sesgo

Para esta revisión rápida, se evaluó la calidad de los estudios mediante una herramienta de evaluación de riesgo de sesgo adaptada del protocolo de la revisión sistemática viva de Kreuzberger N et al., (12) que integra ítems de las herramientas ROBINS-1 (13), QUIPS (14) y PROBAST (15) organizados en 4 dominios: 1. Sesgos en la selección de participantes, 2. Sesgo de deserción, 3. Sesgo en la medición del desenlace y 4. Sesgo de reporte selectivo de resultados (**Anexo 05**).

IV. RESULTADOS

La búsqueda sistemática identificó 1 089 citaciones. Luego de la eliminación de duplicados y tamizaje de títulos y resúmenes, se seleccionaron 60 estudios para lectura a texto completo como se aprecia en el **Anexo 02** (Diagrama de flujo). De ellos, fueron excluidos 28, cuyas razones de exclusión se detallan en el **Anexo 03**. Se seleccionaron 32 estudios de cohorte, que se realizaron entre marzo de 2020 y abril de 2021, el 78.13% (25, de los cuales 2 trataron de reinfección) fueron estudios prospectivos. La población incluida correspondió a adultos con antecedente de infección por SARS-CoV-2, 23 estudios

Tiempo de permanencia de anticuerpos y reinfección en pacientes con antecedente de infección por SARS-CoV-2

incluyeron cohortes en población general, 6 incluyeron a personal de salud y 3 a donantes de plasma convaleciente.

De los estudios recuperados, 20 estudios evaluaron el tiempo de permanencia de seropositividad de Ac anti SARS-CoV-2: 11 estudios evaluaron únicamente el tiempo de permanencia de seropositividad de los Ac, 09 estudiaron el tiempo de permanencia de seropositividad y capacidad de neutralización de los Ac, y 05 estudiaron únicamente el tiempo de permanencia de la capacidad de neutralización de los Ac 7 estudios evaluaron la incidencia de reinfección y el tiempo hasta este evento.

4.1. Estudios sobre el tiempo de permanencia de seropositividad y capacidad de neutralización de los Ac en pacientes con antecedente de infección por SARS-CoV-2.

De los estudios recuperados, 16 fueron artículos publicados, uno fue un manuscrito aceptado para publicación y 8 fueron artículos en pre-print (manuscritos sin revisión por pares). Este último tipo de documentos presentan la limitación de poder modificar sus resultados y/o conclusiones en sucesivas versiones hasta su publicación y no es posible garantizar que respondan satisfactoriamente la revisión por pares y sean finalmente publicados. 3 incluyeron como participantes a personal de salud y 3 a pacientes donantes de plasma convaleciente que eran parte de ensayos clínicos. En referencia al lugar de realización, 24% fueron de EEUU y el 20% en China. El tamaño de muestra varió entre 20 a 542 participantes, siendo más frecuente un tamaño de muestra pequeño en aquellos estudios que evaluaron la capacidad de neutralización de los Ac. El resumen de las características de estos estudios se encuentra en la tabla 01, y una descripción más amplia de estas características está disponible en el **Anexo 04**.

Tabla 01. Características de los estudios sobre el tiempo de permanencia de seropositividad y capacidad de neutralización de los Ac en pacientes con antecedente de infección por SARS-CoV-2.

Autor y año	Deisenhamer 2021 (16)	González 2021 (17)	Peng 2021 (18)	Liu 2021 (19)	Tomic 2021 (20)	Xu 2021 (21)	Gerhards 2021 (22)	Cohen 2021 (23)	García-Abellán 2021 (24)	De Giorgi 2021 (25)	Dispinseri 2021 (26)	Dobaño 2021 (27)	Sandberg 2021 (28)
Tipo de artículo	Publicado	Pre-print	Publicado	Publicado	Pre-print	Publicado	Publicado	Pre-print	Pre-print	Manuscrito aceptado	Publicado	Pre-print	Pre-print
Tiempo de seguimiento (meses)	6	6	8	6	6	7	6	8	9	11	8	12,5	9
Diseño	Prospectiva	Prospectiva	Prospectiva	Prospectiva	Prospectiva	Prospectiva	Prospectiva	Prospectiva	Prospectiva	Prospectiva	Prospectiva	Prospectiva	Prospectiva
Lugar	Austria	Nicaragua	China	China	Reino Unido	China	Alemania	EEUU	España	EEUU	Italia	España	Suecia
Periodo de estudio	Marzo 2020	Junio-octubre 2020	1° medición: febrero, 2° medición: octubre 2020	No especifica	Abril - junio 2020	Enero - marzo 2020	Abril - diciembre 2020	Abril 2020	Marzo - diciembre 2020	Abril 2020 - febrero 2021	Marzo - abril a noviembre 2020	Marzo - abril 2020 a enero-abril 2021	Abril - mayo 2020
Tamaño de muestra	75	54	20	52	78	545	61	254	146	228	162	173	26
Población	- Población general - Sexo (F): 43 (77%) Edad: Media ± DE: 44 ± 13.2 años	- Población general - Sexo (F): 62 (39.5%) - Edad: Mediana (RIC): 43 (32-59)	- Población general - Sexo (F): 9 (45%) -Edad: Mediana (rango): 51.5 (45-65)	- Población general - Sexo (F): 19 (36.5%) - Edad: Mediana (RIC): 54 (45.25-61.5)	- Personal de salud - Sexo (F): 61 (72%) Edad: 20-29a: 23 (27%), 30-39a: 21 (25%), 40-49a: 18 (21%), 50-59a: 21 (25%), 60-69a: 2 (2%)	- Población general - Sexo (F): 259 (47.5%) - Edad: Media ± DE: 55.9 ± 13.3	- Población general - Sexo (F): 36 (59%) - Edad: Media ± DE: 46.4 ± 16.5	- Población general - Sexo (F): 39 (55%) - Edad: Mediana (rango): 48.5 (18-82)	- Población general - Sexo (F): 58 (29.7%) - Edad: Mediana: 64	- Donantes de plasma - Sexo (F): 125 (54.8%) - Edad: Mediana (rango): 47 (18-79)	- Población general - Sexo (F): 54 (33.3%) - Edad: Mediana (IC95%): 63 (52-72.5)	- Personal de salud - Sexo (F): 137 (79.2%) - Edad: Mediana (RIC): 49 (41-58)	- Población general - Sexo (F): 6 (23%) - Edad: Mediana (rango): 57 (18-76)
Prueba de confirmación de la infección previa	PCR	PCR	Serología positiva	PCR	PCR	PCR	PCR	PCR (73%) y test de antígeno o serológico (27%)	PCR	PCR	PCR positivo de muestra de hisopado nasofaríngeo, con/sin síntomas y hallazgos radiológicos sugestivos de neumonía por COVID-19	PCR	PCR

Tabla 01. (Continuación)

Autor y año	Chia 2021 (29)	Harrington 2021 (30)	Matusali 2021 (31)	Laing 2021 (32)	Achiron 2021 (33)	Terpos 2021 (34)	Markmann 2021 (35)	Pradenas 2021 (36)	Zheng 2021 (37)	Bilich 2021 (38)	Lumley 2021 (39)	Zhang 2020 (40)
Tipo de artículo	Publicado	Publicado	Publicado	Pre-print	Publicado	Publicado	Pre-print	Publicado	Publicado	Publicado	Publicado	Publicado
Tiempo de seguimiento (meses)	6	6	11	12	9	8	6	6	6	6	6	6
Diseño	Prospectiva	Prospectiva	Prospectiva	Prospectiva	Prospectiva	Retrospectiva	Prospectiva	Prospectiva	Retrospectiva	Prospectiva	Prospectiva	Retrospectiva
Lugar	Singapur	EEUU	Italia	EEUU	EEUU	Grecia	EEUU	España	China	Alemania	Reino Unido	China
Periodo de estudio	Enero – agosto 2020	No especifica	Febrero 2020 – enero 2021	Marzo 2020 – marzo 2021	No especifica	Abril – julio 2020	Abril – julio 2020	Enrolamiento : Marzo – octubre 2020	Pico de la primera ola en Wuhan	Enrolamiento : abril – mayo 2020	Enrolamiento desde: abril 2020	1°enrolamiento: enero-marzo 2020 2° enrolamiento: julio 2020
Tamaño de muestra	164	34	54	250	392	148	101	210	172	51	542	112
Población	- Población general - Sexo (F): 40 (24.4%) - Edad: Mediana (RIC): 44 (34.5 – 56)	-Población general - Sexo (F): 26 (77%) - Edad: Mediana (rango): 41 (24-74)	-Población general - Sexo (F): 73% - Edad: Mediana (RIC): 49 (38–57)	-Personal militar - Sexo (F)*: 86 (44.8%) /25 (43.1%) - Edad: Mediana (RIC)*: 8.2 (16.3) / 43.3 (24.4)	- Población general - Sexo (F): 108(27,6%) - Edad: Mediana (RIC): 33.4 (25-75)	- Donantes de plasma - Sexo (F): 71 (48%) - Edad: Mediana (rango) 50 (18–65)	- Donantes de plasma - Sexo (F): 49 (48,5%) - Edad: Mediana (RIC): 43 (18-79)	- Población general - Sexo (F)**: 72 (68%) / 46 (44%) - Edad: Mediana (RIC) **: 46.5 (38–54) / 57.5 (46–66)	- Población general - Sexo (F): 81 (47.1%) -Edad: <65 años: 117 (68%), ≥ 65 años: 55 (32%)	- Población general	- Personal de salud - Sexo (F): 340 (75%) - Edad: Mediana (RIC): 41 (29-50)	- Población general - Sexo (F): 62 (55.36%) - Edad: Mediana (RIC): 54 (40.25–66)
Prueba de confirmación de la infección previa	PCR	PCR	Serología positiva	Prueba de amplificación de ácido nucleico	PCR	PCR	PCR (79) o serología (22)	Serología positiva	PCR	PCR	Serología positiva y PCR (Solo el 34% tuvo un PCR confirmatorio previo)	PCR

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa. RIC: rango intercuartílico. DE: Desviación estándar

* Datos separados según las categorías Hospitalizado / ambulatorio

** Datos separados según las categorías Asintomático-leve/Hospitalización

4.2. Tiempo de permanencia de seropositividad a los Ac en pacientes con antecedente de infección por SARS-CoV-2.

De los estudios seleccionados, 20 evaluaron el tiempo de permanencia de seropositividad a los Ac en pacientes con antecedente de infección por SARS-CoV-2. La técnica de medición de los Ac y los puntos de corte establecidos fueron diferentes entre los estudios. Los periodos de observación fluctuaron entre 6 meses a 1 año. La mayoría (85%, 17/20) de los estudios coinciden en reportar la persistencia de Ac a los 6 meses de seguimiento, con variaciones en las frecuencias de las inmunoglobulinas (Ig) específicas (IgA, IgM, IgG) para las proteínas Spike (S), el complejo de unión al receptor (RBD) o a la proteína de nucleocápside (N).

De acuerdo a la gravedad de la infección, Laing et al.(32) halló que a los 6 meses, el 100% de los pacientes que habían requerido hospitalización y el 95% de los pacientes que solo recibieron atención ambulatoria permanecieron seropositivos, esta tendencia se mantuvo a los 12 meses. Zhang et al.(40) encontró que la mediana del porcentaje promedio de disminución fue del 46.31% (RIC: 5.37% - 68.96%) para las Ig anti-N en el grupo con antecedente de enfermedad leve, mientras que fue del 46.02% (RIC: 11.01% - 65.75%) en el grupo con cuadro grave. Ambos estudios no reportaron una diferencia amplia en la persistencia de seropositividad a los Ac de acuerdo a la gravedad de la enfermedad. En contraste; Tomic et al., (20) reportó que a los 6 meses los niveles de IgG anti-S se mantuvieron constantes en el 100% de participantes con infección asintomática; las respuestas iniciales de IgG anti-S aumentaron en individuos con enfermedad leve y permanecieron constantes desde el día 28 hasta el punto de tiempo de 6 meses ($p = 0.12$); los pacientes que tuvieron antecedente de COVID-19 severo presentaron títulos de IgG anti-N indetectables a los 6 meses, mientras que los títulos de IgG anti-S en estos pacientes fueron menores que en los pacientes que habían tenido un cuadro clínico leve (Mediana 140 Unidades Arbitrarias (UA), RIC 903.6 – 1616.0 vs mediana 399.4 UA (RIC: 180.5 – 710.1).

De los estudios que fueron realizados en personal de salud, Tomic et al., (20) reportó que el 100% de los que habían tenido infección asintomática fueron seropositivos para IgG anti-S al final del seguimiento de 6 meses. Mientras que Dobaño et al., (27) a los 149 - 270 días después del inicio de los síntomas de la infección primaria, encontraron que el porcentaje de seropositividad con la combinación de Ig anti-RBD y anti-S fue del 60.69% para IgM, 76.30% para IgA y 90.17% para IgG; y a los 322 - 379 días fue todavía tan alto como 96.88% (IgG 95.31%, IgA 82.81%, IgM 25.0%). El resumen de los hallazgos de estos estudios se encuentra detallados en la tabla 02

Tabla 02: Resultados de estudios sobre el tiempo de permanencia de seropositividad a los Ac en pacientes con antecedente de infección por SARS-CoV-2.

N°	Autor y año	Punto temporal de medición	Población	Método de medición de anticuerpos	Definición	Resultados
1	Deisenhammer 2021	6 meses - T1: 2s -2m - T2: 3 - 4m - T3: 6m	Población general (n:29)	ELISA - Ig anti-RBD total (pan-Ig) - Ig anti-S1	Pan-Ig RBD: determinaron un límite superior de referencia normal agregando 3 veces la DE a la DO media de 122 controles negativos. Ig anti-S1: De manera análoga al ensayo RBD pan-Ig, luego calcularon los valores del índice S1 IgG dividiendo las DO de la muestra por la DO de referencia. No mencionan el punto de corte para seropositividad	El 100% de los participantes tuvieron Ac pan-Ig positivos durante los 3 puntos de medición (6 meses). - T3: dos muestras (una de las que ya eran negativas en T2) fueron negativas para Ig-G S1. Todas las muestras permanecieron positivas en el ensayo pan Ig. - No hubo diferencias significativas entre los valores del índice de DO en los tres puntos de tiempo con respecto a los valores de IgG-S1 y pan-Ig-RBD
2	Gonzales 2021	6 meses - T1: 20 - 30d - T2: 60d - T3: 120 - 180d	Población general (n:54)	ELISA - Ig específicas anti-RBD	Pan-Ig RBD seropositivo: DO \geq 0,3	En el 100% de los participantes la seropositividad de Pan-Ig RBD duró al menos 6 meses y la respuesta de IgG fue mayor y más prolongada que la de IgM e IgA. Se observaron 3 patrones: - 1° (n=29): aumento en la señal de la muestra aguda a la primera convaleciente y una disminución en la señal de la muestra convaleciente temprana (20 a 60 días desde el inicio de los síntomas) y tardía (120 – 180 días). - 2° (n=16): aumento similar entre la convalecencia aguda y la temprana, pero la señal permaneció alta o incluso aumentó entre las muestras de convalecencia temprana y tardía. - 3° (n=9): mostró seroconversiones (n = 5) o refuerzo (n = 3) en los niveles de anticuerpos entre las muestras de convalecencia temprana y tardía.
3	Peng 2021	8 meses	Población general (n:20)	ELISA IgG anti-RBD	Seropositivo: DO ₄₅₀ \geq 0,26	El 75% de los participantes mantuvieron Ac IgG anti-RBD positivos a los 8 meses Disminución de un valor medio DO ₄₅₀ de 1.78 (rango 0.55–2.72) a 0.38 (rango 0.15–1.01). El nivel de IgG de cinco participantes (25%) se habían vuelto negativo.

4	Liu 2021	6 meses: - T1: 1 mes - T2: 2 meses - T3: 3 meses - T4: 6 meses	Población general (n:52)	MCLIA -IgG -IgM	Las señales de unión relativas en comparación con el valor de corte de cada ensayo (S/CO) se transformaron en log2 antes de los análisis. No mencionan el punto de corte para seropositividad	La tasa de seropositividad para IgG se mantuvo del 92.3% - 95.5%, mientras que la tasa de seropositividad para IgM disminuyó del 90.4% al 22.7% a los 6 meses. La tasa de seropositividad de IgG siempre fue mayor que la de IgM en todos los puntos de tiempo de seguimiento.
5	Tomic 2021	6 meses	Personal de salud (n:78)	ELISA: - IgG anti-S total	Alta respuesta: título de anticuerpos anti-N ≥ 1,4 Baja respuesta: título de anticuerpos anti-N < 1,4	Los niveles de Ac IgG anti-S se mantuvieron constantes en el 100% de participantes con antecedente de infección asintomática. Las respuestas iniciales de IgG anti-S aumentaron en individuos con enfermedad leve y permanecieron constantes desde el día 28 hasta el punto de tiempo de 6 meses (p = 0.12). 6 meses: Asintomáticos / Leves / Severos (Mediana RIC) - IgG anti-N: 0,84 (0,33 - 1,12) / 20,3 (0,72 - 3,66) / 0 (UA) - IgG anti-S: 254,7 (134,7-400,4) / 399,4 (180,5-710,1) / 140,0 (903,6 - 1616,0) (U)
6	Xu 2021	7 meses	Población general (n: 545, 197 a los 6 meses)	MCLIA - IgG - IgM	Seropositivo: Valor S/CO >1.0 para IgG e IgM	A los 6 meses, solo el 42% de los sueros permanecieron positivos para el test de IgM El tiempo medio de desintegración de IgG e IgM fue de 95 días (IC 95%: 85 - 108 días) y 42 días (IC del 95%: 39 - 47 días).
7	Gerhards 2021	8 meses - T0 = 0–50d - T1 = 50–100d - T2 = 100–150 d - T3 = 150–200 d - T4 = 200–250 d	Población general (n: 61)	ECLIA - Ig anti-N - Ig anti-RBD/S1	Seropositivo: Índice de corte (COI): - > 1 para anti-N - > 0.8 U/ml para anti- RBD/S1	El 98.2% de los participantes, que inicialmente habían seroconvertido, tenía Ig anti-N detectable y el 100% tenía Ig anti-RBD/S1 al final del período de observación. - Disminución absoluta en el nivel de anticuerpos al comparar el primer y último valor medido para 13 de los 56 participantes que tenían Ig anti-RBD/S1 en el momento de la inclusión del estudio. - Los niveles de Ig anti-RBD/S1 no cayeron por debajo del umbral de seropositividad en ninguno de los casos hasta los 8 meses.
8	Sandberg 2021	9 meses - T1: <1m - T2: 5m - T3: 9m	Población general (n: 26)	ELISA - Ac IgG/IgM específicos de RBD - Ac IgG anti-S1 y N	No especifican	El 100% de los pacientes seguidos tenían niveles detectables de IgG anti-S1 y IgG/IgM anti-RBD a los 5 y 9 meses. Los niveles de IgG anti-N disminuyeron a valores límites positivos en cuatro pacientes.
9	García-Abellán 2021	6 meses - T1: 2m - T2: 6m	Población general (n:146)	ELISA - IgG anti-N y anti-S	Seropositivo: S/CO > 1.1	El 28.7% (29) de los pacientes serovirtieron (se volvieron seronegativos) para IgG anti-N o IgG anti-S en el tiempo de observación: 23 solo para IgG anti-N, 2 solo para IgG anti-S y 4 para IgG anti-N y IgG anti-S. La mayoría de los casos de seroreversión se observaron en la medición a los 6 meses (25/29, 86.2%).

10	De Giorgi 2021	11 meses	Donantes de plasma convaleciente (n: 228)	Inmunoensayos de quimioluminiscencia - Ac totales (IgA/G/M) - IgG	Seropositivo: S/CO $\geq 1,00$	Durante el seguimiento, los niveles de IgG disminuyeron en el 71.6% (83/116), incrementaron en el 15.5% (18/116), se mantuvieron sin cambios en el 4.3% (5/116) y los niveles de IgG cayeron o permanecieron consistentemente por debajo del umbral de corte (S/Co<1) en el 8.6% (10/116) de los donantes.
11	Dobaño 2021	12.5 meses	Personal de salud (n:173)	Ensayo Luminex: IgM, IgA e IgG anti-RBD y anti-S	Seropositivo: 10 a la media más 3 desviaciones estándar de los valores de intensidad de fluorescencia media transformados con log10.	El porcentaje de seropositividad a 149-270 días después del inicio de los síntomas con la combinación RBD y S fue del 60.69% para IgM, 76.30% para IgA y 90.17% para IgG. - En las mediciones de enero-abril, se incluyeron solo a 64 de 173 que aún no estaban vacunados: el porcentaje general de seropositividad hasta 322-379 días después de la aparición de los síntomas en este subconjunto fue todavía tan alto como 96.88% (IgG: 95,31%, IgA: 82.81%, IgM: 25.0%). Estos 64 participantes tenían una seropositividad del 98.44% a los 5-9 meses después de la infección primaria (IgG: 95.31%, IgA: 87.50%, IgM: 37.50%).
12	Harrington 2021	6 meses Medición temprana: <6 s T2: 2m: 6-11.9s T3: 4m: 12-19.9s T4: 6m: 20-7,9s	Población general (n:34)	ELISA	Seropositivo: - IgG $\geq 1:50$ - IgA e IgM $\geq 1:20$	- IgG anti-trímero S: no decayó con el tiempo (delta por mes: -0,02, p = 0,5). - IgG anti-RBD: decayó lentamente con el tiempo (delta por mes: -0.04, p = 0.07) - IgG anti-NP: decayó significativamente con el tiempo (delta por mes: -0.15, p <0.001). - Inicialmente, los títulos de IgG anti-NP fueron de mayor magnitud que los anticuerpos anti-S, pero los anticuerpos anti-NP decayeron más rápidamente y alcanzaron niveles similares a los de los anti-S a los 6 meses de seguimiento.
13	Laing 2021	12 meses	Personal militar (n:250)	De los complejos de antígeno-Ac analizados se informaron los valores de intensidad de fluorescencia media (MFI)	No dan punto de corte en MFI	A los 6 meses: 95% (183/192) de los pacientes ambulatorios y el 100% de los pacientes hospitalizados (58/58) permanecieron seropositivos. A los 12 meses: 81.82% (9/11) de los pacientes ambulatorios y el 100% (8/8) de los pacientes hospitalizados permanecieron seropositivos.
14	Achiron 2021	9 meses	Población general (n: 392)	ELISA - IgG anti-S1	Seropositivo: Valor > 0.8	En el 15.3% (9/59) de participantes con pruebas duplicadas, los Ac IgG disminuyeron por debajo del punto de corte positivo y se volvieron negativos en una mediana de 5.5 (4.8-6.23) meses. Todos tenían una mediana de título de Ac IgG anti SARS-CoV-2 de línea base baja de 1.1 (1.08-2.11) meses (RIC: 25-75). De manera similar, en el 15.8% (3/19) de participantes con pruebas repetidas por triplicado, los Ac IgG anti SARS-CoV-2 disminuyeron por debajo del punto de corte positivo y su tercera prueba se volvió negativa dentro de una mediana de 8.6 (8,18 -8,78) meses. Todos tenían una mediana de título inicial baja de 0.96 (0.93-1.72). Curva con las mediciones en distintos tiempos de los 392 participantes: Hubo una disminución en el nivel de Ac en un 50% dentro de los 6 meses; sin embargo, el nivel seguía estando muy por encima del corte positivo. A partir de entonces, hasta 9 meses después de la infección, el nivel de Ac se estabilizó y permaneció similar al nivel de 6 meses.

15	Terpos 2021	8 meses	Donantes de plasma convaleciente (n:148)	ELISA	Umbral de detección: 0.1	El porcentaje de participantes con valores de Ac por debajo de umbral de detección a los 6 meses fue de 0.74% (1/135) para Ac anti-S-RBD, 1.2% (1/82) para los Ac anti-N y 5.9% (8/135) para anti-N-RBD. El tiempo de vida media ($T_{1/2}$) para Ac anti-S-RBD fue de 212 días, Ac anti-N 100 días y anti-N-RBD 168 días.
16	Pradenas 2021	6 meses	Población general (n:210)	ELISA - IgG, IgM e IgA anti-RBD, anti-S2 y anti-N	Seropositivo: OD = 0.1	Las vidas medias de los Ac anti-RBD, anti-S2 y anti-N durante el período posterior al día 30 fueron 86, 108 y 59 días; respectivamente. El análisis longitudinal reveló un patrón de desintegración constante significativo de 1 fase ($p < 0,0001$) de todos los anticuerpos analizados, que fue notablemente más rápido en IgG-NP.
17	Zheng 2021	6 meses	Población general (n:172)	CLIA	Seropositivo: - AC IgG y AC total-S1: 10 AU/mL - IgM: COI \geq 1 COI	Durante el período de observación, la intensidad de los títulos de Ac IgG, IgG anti-N e IgG anti-RBD se mantuvo en el 85.9%, 62.6% y 87.2% de los participantes, respectivamente. - Durante la 4° y 5° semana: se alcanzó el pico máximo de título de IgG, IgG anti-N e IgG - Entre el 4° y 6° mes: valor promedio de 1 961 AU/mL del nivel total de anticuerpos.
18	Bilich 2021	6 meses T1: 35 – 56d T2: 141 – 183d	Población general (n:51)	ELISA - IgG e IgA anti-S1 (incluido RBD) Elecsys Anti-SARS-CoV-2 (Roche) - IgG anti-N	ELISA positivo: \geq 1.1; límite: 0.8 a 1.0; negativo $< 0,8$ Elecsys Anti-N positivo: \geq 1.0	Se observó pérdida o disminución ≥ 2 veces de IgG e IgA anti-S1 en el 31 y 44% de los donantes, respectivamente, mientras que la pérdida o disminución ≥ 2 veces de los títulos de AC anti-N se documentó en solo el 13% de los donantes. Tanto la respuesta IgG como la IgA anti-S1 disminuyeron significativamente ($p < 0.0001$) con el tiempo (mediana 3.8 vs 2.6 y 2.6 versus 1.6; respectivamente), mientras que los títulos de Ac anti-N permanecieron estables de T1 a T2 (mediana 29 vs 25).
19	Lumley 2021	6 meses	Personal de salud (n:542)	ELISA	Seropositivo: $\geq 1,40$ UA Equívocos: 0.50-139 UA Seronegativos: < 0.5 UA	Entre 457 participantes con un título anti-S inicialmente positivo, 362 (79%) tuvieron un título final que permaneció por encima del límite superior de cuantificación y 49 (11%) tuvieron una caída en el título. La mediana de tiempo en que los anticuerpos IgG anti-N se mantuvieron positivos fue de 166 (95% CrI 139-214) días. Por el contrario, los niveles de IgG anti-S permanecieron por encima del umbral positivo en la mayoría de los participantes seropositivos durante todo el estudio. 180 días después del nivel máximo de IgG anti-S, un 94% (95% CrI 91-96%) permaneció positivo.
20	Zhang 2020	6 meses	Población general (n:112)	ELISA Ig anti-RBD Ig anti-NP	Seropositivo: - DO: 0,4 para IgM - DO: 0,3 para IgG - S/CO $>$ 1.0 para IgG e IgM de unión total NP	En 158-194 días después del inicio de los síntomas, los niveles de Ac disminuyeron aproximadamente un 46.17% en general en comparación con los de la fase aguda (el período en el que se puede encontrar el ARN viral en muestra respiratoria). Además, la mediana del porcentaje medio de disminución fue del 46,31% (RIC: 5.37% -68.96%) para los Ac contra NP en el grupo leve, mientras que fue del 46,02% (RIC: 11.01% -65.75%) en el grupo grave.

DO: Densidad óptica, AU: Unidades arbitrarias, índice S/CO: signal to cutoff, RIC: Rango intercuartílico, ELISA: enzoinmunoanálisis de adsorción, MCLIA: Inmunoensayo de quimioluminiscencia de partículas magnéticas, ECLIA: inmunoensayo cualitativo de electroquimioluminiscencia, RBD: dominio de unión al receptor. Ig: inmunoglobulina. IC 95%: Intervalo de confianza al 95%

4.3. Tiempo de permanencia de la capacidad de neutralización de los Ac en pacientes con antecedente de infección por SARS-CoV-2.

Para la evaluación de este desenlace, se recuperaron 14 estudios que evaluaron la capacidad de neutralización de los Ac anti-SARS-CoV-2. Los periodos de observación fluctuaron entre 6 meses a 1 año. Los ensayos de neutralización utilizados y los puntos de corte fueron diferentes en cada estudio. En la mayoría de los estudios, 42.9% (6/14), se utilizaron ensayos tipo pseudovirus (lentiviral, VIH) sobre modelos celulares (Vero, HEK293T). Se reportó la persistencia de la capacidad de neutralización de los anticuerpos entre el 30.7 y 100% de los participantes.

Tomic et al., (20) incluyó a personal de salud como participantes, reportando que, independientemente de la gravedad de la enfermedad, la capacidad pseudo neutralizante de los anticuerpos contra el virus del linaje Wuhan/B disminuyó durante los 6 meses posteriores a la detección de la infección por SARS-CoV-2 (Test de Wilcoxon: asintomático p: 0.023; leve p: 4.2×10^{-9} ; grave p: 0.01).

De los estudios que incluyeron pacientes donantes de plasma convaleciente, Terpos et al., (34) encontró un alto porcentaje (95.1%) de donantes con niveles de Ac neutralizantes por encima del umbral de detección a los 6 meses. Markmann et al., (35) reportaron un porcentaje alto también de 89.7% de donantes con niveles de Ac neutralizantes por encima del umbral de cuantificación a los 8 meses. En contraste; en el estudio de De Giorgi et al., (25) se reportó un porcentaje menor (63%) de los participantes tenían títulos neutralizantes detectables (título de FRNA50 mínimo de 1:80) a los 11 meses de seguimiento.

El resumen de los resultados sobre neutralización se detalla en la tabla 03.

Tabla 03. Resumen de resultados de estudios sobre tiempo de permanencia de la capacidad de neutralización de Ac anti-SARS-CoV-2

Nº	Autor y año	Cohorte expuesta	Punto temporal de medición	Ensayo de neutralización	Definición de negativo/positivo	Resultados
1	Deisenhammer 2021	Población general (n: 29)	6 meses, 3 tiempos de medición	Ensayo de replicación de vector defectuoso del virus de la estomatitis vesicular (VSV), que lleva la glicoproteína del SARS-CoV-2 en su envoltura (VSV-S) sobre células Vero	Título neutralizante: La dilución del Ac, que resultó en una reducción >50% en la señal de fosfatasa alcalina secretada (SEAP) en comparación con el control negativo	El 100% mantuvo anticuerpos neutralizantes a los 6 meses A los 6 meses, todos los participantes tenían anticuerpos neutralizantes anti-SARS-CoV-2 con un título medio de 1:64 que variaba de 1:16 a 1:256.
2	Tomic 2021	Personal de salud (n:78)	6 meses, 5 tiempos de medición:	Ensayo de neutralización de pseudotipo de Monogram Bioscience (PseudoNA)	Título neutralizante: concentración de anticuerpo que produce una reducción del 50% (IC50) en las unidades formadoras de focos infecciosos de SARS-CoV-2 en células Vero.	El 100% de los participantes con infección grave mantuvieron anticuerpos neutralizantes 6 meses después de la aparición de los síntomas, y en niveles más altos que en aquellos con infección leve o asintomática (p: 0,0002). Independientemente de la gravedad de la enfermedad: la capacidad pseudo neutralizante de los anticuerpos contra el virus del linaje Wuhan/B disminuyó durante los 6 meses posteriores a la detección de la infección por SARS-CoV-2 (P asintomático: 0,023; p leve: 4,2 x10-9; p grave: 0,01).
3	Xu 2021	Población general (n: 545, solo 197 a los 6 meses de seguimiento)	7 meses, 4 mediciones en el tiempo	Test de virus sustituto (sVNT) sobre células Vero E6	Positivo: Un valor de tasa de neutralización (NR) de $\geq 20\%$ a una dilución de muestra 1:20.	La tasa de sVNT positiva se mantuvo por encima del 97% hasta los 6 meses posteriores al inicio. - Cuantitativamente, el anticuerpo neutralizante alcanzó su punto máximo en la cuarta semana con una mediana de logit NR20 de 2.2 y luego disminuyó lentamente. - La respuesta neutralizante alcanzó su punto máximo en la cuarta semana con un título máximo medio estimado de 624 (percentiles 25 y 75: 283, 1058)

4	Chia 2021	Población general (n: 164, 128 a los 6 meses)	6 meses	Prueba de neutralización del virus sustituto (sVNT)	Negativo: nivel de inhibición menor al 30%	<p>El 12% de los participantes no desarrollaron niveles de anticuerpos neutralizantes positivos.</p> <p>5 patrones distintivos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Negativos (no desarrollaron anticuerpos neutralizantes al nivel de inhibición del 30%): 19/164 (12%). - Disminución rápida (individuos que tenían niveles variables de anticuerpos neutralizantes al alrededor de 20 días después de la aparición de los síntomas, pero serorevertieron en menos de 180 días): 44/164 (27%) - Disminución lenta (individuos que permanecieron neutralizando anticuerpos positivos a los 180 días después de la aparición de los síntomas): 46/164 (28%) - Persistente (aunque con niveles máximos de anticuerpos neutralizantes variables, estos individuos tenían una disminución mínima de los anticuerpos neutralizantes): 52/164 (32%) - Respuesta retardada (mostró un aumento inesperado de anticuerpos neutralizantes durante la convalecencia tardía; ≥ 90 días después del inicio de los síntomas): 3/164 (2%). <p>La mediana de días positivos para anticuerpos neutralizantes para los grupos de disminución rápida, disminución lenta y persistente fue de 96 días, 201 días y 580 días, respectivamente.</p>
5	Cohen 2021	Población general (n: 254)	6 meses	Prueba de neutralización de reducción de foco (FNRT) de virus vivo que utiliza un virus SARS-CoV-2 recombinante que expresa el gen informador fluorescente mNeonGreen (FRONT-mNG)	El límite de detección: FRNT-mNG50 = 20	<p>El 72% (48/67) de los participantes presentaron títulos medibles entre 180 – 263 días después del inicio de los síntomas.</p> <p>Durante los primeros 250 días, los títulos de FRNT50 variaron considerablemente entre los individuos de < 20 a 3726.</p> <p>De los 183 individuos para los que se analizaron los títulos de neutralización longitudinal: 140 (77%) tenían al menos un punto de tiempo con títulos de neutralización por encima del límite de detección (> 20).</p>
6	Sandberg 2021	Población general (n: 26, 17 a los 5 meses y 13 a los 9 meses)	9 meses, 3 tiempos de medición	El virus de tipo salvaje SARS-CoV-2 sobre células VERO y VERO E6.	Los títulos de punto final se calcularon de acuerdo con el método de Reed & Muench 13 basado en ocho réplicas para la titulación.	<p>El 100% de los participantes presentaron anticuerpos neutralizantes positivos a los 5 y 9 meses.</p> <p>Los títulos de anticuerpos neutralizantes variaron de 60 a 1860 en pacientes moderados y de 120 a 5120 en pacientes graves. No hubo diferencias significativas en los niveles de anticuerpos entre pacientes moderados y graves.</p>

7	De Giorgi 2021	Población general (n: 228)	11 meses	Ensayo de neutralización por reducción de fluorescencia (FRNA) como lo describe Holbrook et al. 2021	Positivo: 1:80 (Mínimo aceptable por la FDA antes de agosto de 2020)	A los 11 meses el 63% de los participantes tenían títulos neutralizantes detectables. Una pequeña proporción de donantes tenía una mayor actividad neutralizante (título de FRNA ₅₀ > 1:80), 19 (8,3%) tenían un título de FRNA ₅₀ de 1: 160, 9 (3,9%) tenían un título de 1: 320 y 3 (1,3%) tenían un título de 1: 320 %) tenía un título de 1: 640.
8	Dispinseri 2021	Población general (n:162, 46 a los 6 meses de seguimiento)	8 meses	Modelo de pseudovirus lentivirus productor de luciferasa (LVLuc/Spike-C3 and control LV-Luc/VSV.G) sobre células VEROE6	Negativo: ID50 por debajo de la dilución de suero 1/40. Se le atribuyó un valor de 10 para el análisis estadístico.	A los 8 meses, el 6.42% (3/46) de los participantes tuvieron niveles de anticuerpos negativos. - Mediana 42 días (rango: 22-90): los anticuerpos aún se encontraban en ascenso (mediana ID50 1/3190; rango 1/<40–161,000) - Mediana 99 días (rango: 62–138): los anticuerpos decayeron en todos los 77 pacientes analizados (mediana ID50 1/909, rango 1/<40–28,000), con pérdida total de anticuerpos en 3 de ellos. - Mediana 204 días (rango: 145–250): los anticuerpos siguieron decayendo (mediana ID50 1/660, rango 1/<40–10,900), pero ningún participante adicional perdió totalmente los anticuerpos
9	Harrington 2021	Población general (n: 34)	6 meses, 4 tiempos de medición	Ensayo con pseudovirus lentiviral en células HEK293T/hACE2.	Concentración de plasma que alcanza el 50% de neutralización (ID50): promedio de 2 ensayos repetidos, cada uno con 2 réplicas técnicas.	Entre los 4 y 6 meses, el 70% (23/33) participantes exhibieron una respuesta neutralizante La respuesta neutralizante varió de 1:50 a 1: 1,135, con un título medio de anticuerpos neutralizantes de 1:250, mientras que 6 participantes habían perdido neutralización detectable.
10	Matusali 2021	Población general (n: 45)	11 meses	Ensayo con virus SARS-CoV-2 (SARS-CoV-2/Human/ITA/PAVIA10734/2020) sobre células Vero E6	Título de neutralización: La dilución de suero más alta que inhibe al menos el 90% del efecto citopático (CPE)	A los 11 meses, el 100% de los participantes tuvieron títulos de neutralización detectables Se observaron tres patrones principales, basados en la diferencia entre la primera y la última muestra: estable (oscilaciones que no exceden 1 dilución doble), creciente y decreciente. En la mayoría de los casos (n = 27; 60%) se observó un patrón de anticuerpos neutralizantes estable, mientras que los patrones crecientes y decrecientes se observaron en 7 (15%) y 11 (24%) pacientes, respectivamente.
11	Laing 2021	Población general (n: 250, 192 hospitalizados)	12 meses	2 tipos de ensayos: SNT (lentivirus en células 293T-ACE2.TMPRSS2) y VNT (virus salvaje SARS-CoV-2 (USA WA1/2020, BEI	En cada placa se determinaron los puntos de corte para los títulos de prueba de neutralización por	A los 12 meses de seguimiento, el 100% de los participantes presentaron títulos de anticuerpos neutralizantes detectables. Una desintegración de una fase modeló las respuestas de anticuerpos neutralizantes T _{1/2} de pacientes hospitalizados

		y 58 ambulatorios)		Resources cat # NR-162 52281) en células vero-81)	reducción en placas al 80% (PRNT80). Los pocillos con una DO ₄₀₅ inferior al 20% del valor medio de nueve controles de solo virus, más una desviación estándar, se consideraron neutralizantes.	de 88 días y una desintegración de dos fases de las respuestas de anticuerpos neutralizantes de pacientes ambulatorios calcularon una media de T _{1/2} rápida/lenta de 77/132 días.
12	Terpos 2021	Donantes de plasma convaleciente (n: 228)	8 meses	Ensayo de pseudovirus lentivirus sobre células HEK293T/ACE2wt	La concentración sérica más alta analizada fue una dilución 1:40.	A los 6 meses, el 3.9% (3/76) de los donantes presentaron niveles de anticuerpos neutralizantes por debajo de umbral de detección. A los 8 meses, el 10.3% (3/19) presentaron niveles de anticuerpos neutralizantes por debajo del umbral de cuantificación.
13	Markmann 2021	Donantes de plasma convaleciente (n: 101, 31 tuvieron más de una medición)	6 meses	2 tipos de ensayos: - Virus salvaje (WT) SARS-CoV-2 sobre células VeroE6 - Pseudovirus (PSV) VIH sobre células HEK293	Tomaron de referencia el valor de la FRA para plasma convaleciente de 1:160	El 30.7% (31/101) de los participantes que donaron más de una vez presentaron anticuerpos neutralizantes, RBD y de unión a NTD estables durante seis meses. Entre los ensayos específicos, los anticuerpos neutralizantes del virus WT y los anticuerpos NTD fueron los más estables hasta los 180 días. A lo largo de 120 días y más, hubo una ligera disminución en los anticuerpos neutralizantes de PSV y los anticuerpos de unión a Ig totales contra RBD.
14	Pradenas 2021	Población general (n: 210, asintomático/leve: 106 y hospitalización : 104)	6 meses	Ensayo de pseudovirus informadores del VIH que expresan la proteína S del SARS-CoV-2 y luciferasa sobre células HEK293T	El punto de corte para actividad de neutralización fue 1:250. Diferenciaron entre respuesta temprana.	El 91% (21/23) de los participantes con mediciones más allá del día 135, tuvieron un valor medio de actividad neutralizante superior a 1:250 y, por lo tanto, se consideraron neutralizadores a largo plazo. La disminución de la actividad neutralizante en los individuos hospitalizados mostró un patrón de 2 fases, con un rápido decaimiento (vida media 31 días) hasta el día 80, que disminuyó a una pendiente plana (vida media 753 días) a partir de ese momento.

4.4. Estudios que evalúan incidencia de reinfección y tiempo hasta este evento en personas con antecedente de infección por SARS-CoV-2.

De los estudios recuperados, 7 evaluaron la incidencia de reinfección y tiempo hasta este evento en cohortes de participantes con antecedente de infección por SARS-CoV-2: 2 fueron estudios prospectivos, 3 fueron realizados con personal de salud, la mayoría de los estudios fueron realizados en Reino Unido. El tamaño de muestra de participantes con antecedente de infección primaria varió entre: 1038 a 43044. Actualmente, no existe un consenso en cuanto a la definición de reinfección, por lo cual las definiciones de este desenlace varían entre los estudios. Únicamente 2 estudios pudieron confirmar mediante secuenciación genómica, cuando se disponían de las muestras, los casos de reinfección previamente identificados mediante definiciones cualitativas (tabla 04).

Tabla 04. Resumen de características de estudios que evaluaron reinfección

	Hall 2021 (41)	Hanrath 2021 (42)	Sheehan 2021 (43)	Abu-Raddad 2021 (44)	Lumley 2020 (11)	Qureshi 2021 (45)	Pilz 2021 (46)
Tipo de artículo	Publicado	Publicado	Manuscrito aceptado	Publicado	Publicado	Publicado	Publicado
Diseño	Prospectiva	Retrospectiva	Retrospectiva	Retrospectiva	Prospectiva	Retrospectiva	Retrospectiva
Lugar	Reino Unido	Reino Unido	EEUU	Qatar	Reino Unido	EEUU	Austria
Periodo de estudio	Enero 2020 - enero 2021	- 1° ola: marzo - julio de 2020 - 2° ola: julio - noviembre de 2020	Marzo 2020 - febrero 2021	16 de abril - 31 de diciembre de 2020	23 de abril - 30 de noviembre 2020	1 de diciembre 2019 - 13 de noviembre 2020	1° ola: febrero - abril 2020 2° ola: setiembre - noviembre 2020
Tamaño de muestra	Total: 25 661 Infección previa: 8 278 No infección previa: 17 383	Total: 11175 Infección previa: 1038 No infección previa: 10,137	Total: 150 325 Seropositivo: 8845 Seronegativos 141 480	43044	Total: 12541 Seropositivos: 1177 Seronegativos: 11364	9119	Infección previa: 14840 Población no contagiada: 8885640
Población	Personal de salud	Personal de salud	Población general	Población general	Personal de salud	Población general	Población general
Edad de participantes con antecedente de infección por SARS-CoV-2 (años)	Mediana (RIC) 45.6 (34.6-53.8)	Mediana (RIC) 39.5 (30-49)	Mediana (rango) 41 (24-74)	Mediana (RIC) Mujeres: 35(28 - 45) Varones: 38 (31 - 47)	Mediana (RIC) 38 (29-49)	Rango de edad: n (%) <35: 1693 (18.55) 35-49: 1593 (17.45) 50-65: 2771 (30.35) >65: 3072 (33.65)	Mediana (RIC) 39.8 (25.9 - 54.5)
Sexo (Femenino)	21 617 (84.2%)	8 590 (76.9%)	22 791 (15.16%)	8 953 (20.8%)	8 360 (74.1%)	4 789 (52.52%)	65%
Prueba de confirmación de la infección previa	PCR o serología positiva	PCR o serología positiva	PCR	PCR	PCR	PCR	PCR
Definición de reinfección	Se brinda definiciones para caso confirmado probable, posible Appendix 1B: Confirmado: 2	Infección sintomática por SARS-CoV-2, definida como una PCR positiva para el SARS-CoV-2 de un hisopado	Cualquier PCR positivo después de 90 días, ignorando cualquier resultado de PCR intermedio	Hisopado de reinfección: primer PCR positivo 14 días después de la primera prueba de anticuerpos positiva. El	PCR positivo después de al menos 60 días de un primer PCR positivo.	2 PCR con resultado positivo separados por un intervalo mayor de 90 días desde la resolución de	Reinfección tentativa: Pacientes con PCR positivo en la primera y segunda ola. El lapso mínimo entre

	PCR positivos con 90 días de diferencia, respaldado por: datos de genómica viral de ambos episodios de infección	nasofaríngeo/orofaríngeo tomado como parte del programa de pruebas del personal sintomático del Trust durante julio 2020 - 20 noviembre 2020		límite de 14 días para excluir los casos en los que las pruebas de anticuerpos y las pruebas de PCR se realizaron casi al mismo tiempo.		la primera infección confirmada por 2 o más PCR negativos consecutivos	las mediciones de un primer PCR y el segundo fue de 4 meses
Detección del desenlace	1. Cuestionarios electrónicos sobre síntomas y exposiciones (basal y cada 2 semanas) 2. Prueba molecular (PCR o LAMP) cada 2 semanas y prueba de anticuerpos cada 4 semanas	Desde el 7 de julio hasta el 20 de noviembre de 2020, 2243 trabajadores sanitarios se sometieron a pruebas de PCR para detectar síntomas.	Análisis de los datos del sistema de salud de Ohio y Florida	Seguimiento clasificándolos de acuerdo a si tenían buena o alguna evidencia de reinfección para luego, de ser posible, realizar pruebas de secuenciación genómica	Se les realizó PCR durante el seguimiento a los participantes que solicitaban ser evaluados, tengan o no síntomas	De acuerdo a la definición de reinfección, se aplicaron los criterios en la base de datos a los siguientes periodos de tiempo: >45, >60, >75, >90 y >105 días	Analizaron los datos del ERS proporcionados por la Agencia Austriaca para la Salud y la Seguridad Alimentaria
Secuenciación genética	Sí, solo para el grupo de casos que se consideraron confirmados	No	No	Sí, cuando las muestras del primer PCR estuvieron disponibles	No	No	No

RIC: rango intercuartílico, PCR: Reacción en cadena de la polimerasa, ERS: sistema austriaco de informes epidemiológicos, LAMP: amplificación isotérmica mediada en lazo

4.5. Incidencia de reinfección y tiempo hasta la reinfección en pacientes con antecedente de infección por SARS-CoV-2

La incidencia acumulada de reinfección varió desde 0 a 4.85%. En los estudios que incluyeron personal de salud, los cuales se podrían considerar con mayor riesgo de exposición, la incidencia acumulada fue menor al 2% (0 a 1.87%) (11,41,42), de estos, el estudio que no reportó ningún caso de reinfección fue retrospectivo con disponibilidad de sólo el 12% de la muestra basal para el análisis al final del periodo de seguimiento considerado (42). El estudio que identificó la incidencia más alta, 4.85% (62/1278, 1278 participantes con datos disponibles para una segunda prueba) fue de tipo retrospectivo, realizado en Estados Unidos, en población general y que consideró una definición laxa de reinfección (cualquier PCR positivo después de 90 días, ignorando cualquier resultado de PCR intermedio) que quizás pueda explicar la diferencia con las incidencias reportadas por los demás estudios (43).

El 85.7% (6) de los estudios tuvieron una cohorte de comparación, 5 coincidieron en incluir como controles a pacientes con serología negativa basal o sin antecedente de prueba confirmatoria previa y uno de los estudios tomó como control negativo al restante de la población total del país que no tenía resultado positivo a infección por SARS-CoV-2 según lo reportado por su registro nacional (46).

De los 4 (57.14%) estudios que consideraron como intervalo de tiempo mínimo de 90 días en su definición de reinfección: la menor media de tiempo hasta la reinfección fue reportada por Qureshi et al. de 116 ± 21 días (45) y la mayor fue la reportada por Pilz et al. de 212 ± 25 días (46); ambas mediciones provienen de estudios retrospectivos. Ambos estudios incluyeron datos de periodos de tiempo similares, el estudio de Qureshi et al., (45) tomó datos del periodo diciembre 2019 a noviembre 2020 en EEUU; mientras que el estudio de Pilz et al., (46) utilizó datos de acuerdo a los periodos de primera (febrero - abril 2020) y segunda ola (setiembre - noviembre 2020) en Austria. De los 3 estudios realizados con el personal de salud, el rango de tiempo con los valores más extremos fue el reportado por Hall et al., (10) en Reino Unido de 95 a 297 días.

Del 85.71% (6/7) de los estudios que tuvieron un grupo de control, en 2 estudios se calculó la razón de tasas de incidencia ajustadas por covariables (RTIa). La RTIa fue de 0.11 (IC 95%: 0.03 - 0.44) en el estudio de Lumley et al., (11) y de 0.16 (IC 95%: 0.13-0.19) en el estudio de Hall et al., (41); lo cual significa que el antecedente de infección por SARS-CoV-2 redujo la incidencia de reinfección entre 84 y 89% en comparación a aquellos individuos sin infección previa (grupo control). Hall et al., (41) realizó un sub-análisis de acuerdo a la presencia o no de síntomas de COVID-19 durante la infección inicial, reportan que el riesgo de reinfección en aquellos que fueron asintomáticos durante la infección inicial fue menor en comparación al grupo control (RTIa: 0.48, IC 95%: 0.37 – 0.63; reducción de riesgo relativo (RRR): 52%), aunque la reducción del riesgo fue mayor para el subgrupo con presencia de síntomas de COVID-19 en la infección inicial en comparación al grupo control (RTIa: 0.074, IC 95%: 0.06 – 0.10; RRR: 92.6%).

El resumen de los resultados sobre la incidencia de reinfección y tiempo hasta la reinfección en pacientes con antecedente de infección por SARS-CoV-2 se detalla en la tabla 03.

Tabla 05: Incidencia de reinfección y tiempo hasta la reinfección en pacientes con antecedente de infección por SARS-CoV-2

	Estudio	Tiempo de seguimiento (días)	Tiempo hasta la reinfección (días)	Incidencia acumulada /Densidad de incidencia	Cohorte de comparación	Estimador del efecto (IC 95%)	Comentarios
1	Hall 2021	Mediana (RIC): Seropositivos: 275 (218-291) Seronegativos: 195 (131-214)	Mediana (rango) †: 201 (95-297)	155/8275 (1.87%) 7.6 reinfecciones por 100 000 personas-días	Sí, participantes seronegativos o sin antecedente de PCR positivo previo	Total RTIa : 0.16 (0.13-0.19) Asintomáticos: RTIa: 0.48 (0.37 – 0.63) Síntomas COVID-19: RTIa: 0.074 (0.06 – 0.10) § Otros síntomas: RTIa: 0.215 (0.14 – 0.32) §§	Ajuste por efectos fijos (ajustado por grupo de semana, grupo de edad, sexo, etnia, función del personal, índice de privación múltiple, región); efectos variables en el tiempo (ajustados por vacunación y prevalencia de variante B.1.1.7); y efecto aleatorio (ajustado por sitio).
2	Hanrath 2021	-	Mediana (RIC) †: 173 (162-229)	0%	Sí, participantes seronegativos sin PCR positivo	NA	-
3	Sheehan 2021	Al menos 90 días hasta 8 meses	Media ± DE †: 138.9 ± 46.3	62/1278 (4.85%) No reportan densidad de incidencia	Sí, participantes seronegativos	Protección de la infección previa contra la reinfección*: 81.8% (76.6 - 85.8)	No se realizó ajuste por covariables.
4	Abu-Raddad 2020	Mediana (rango): 114.1 (0 – 242.2)	Mediana (rango): 52 (15 - 212) †	5/43044 (0.01%) 0.66 por 10 000 personas-semanas	Sí, participantes seronegativos	Efectividad de la infección natural contra la reinfección#: 92.7% (91.3 - 93.9)	Cálculo después de aplicar la tasa de confirmación de la secuenciación del genoma viral y excluir los casos positivos por PCR con evidencia débil de reinfección
5	Lumley 2020	Mediana (RIC): Seropositivos: 139 (117 - 147) Seronegativos: 200 (180 - 207)	Rango: 160 – 199 ∞	2/1265 (0.16%) 0.13 por 10 000 días en riesgo	Sí, participantes seronegativos	RTIa : 0.11 (0.03 - 0.44)	Ajustado para edad, sexo y mes de evaluación
6	Qureshi 2021	Por lo menos 45 días hasta más de 105 días**	Media ± DE †: 116 ± 21	63/ 9119 (0,7%) No reportan densidad de incidencia	No	NA	-
7	Pilz 2021	Por lo menos 4 meses&	Media ± DE‡: 212 ± 25	40/14 840 (0.27%)	Sí, consideran la diferencia de la población total del país con el número de personas con antecedente de infección	OR: 0.09 (0,07-0,13)	No se realizó ajuste por covariables

RTIa: Razón de tasas de incidencia ajustada, OR: odds ratio, RIC: rango intercuartílico, DE: Desviación estándar, PCR: Reacción en cadena de la polimerasa, NA: no aplica.

† Tiempo desde el primer PCR positivo de la infección primaria hasta el PCR de reinfección

∞ Tiempo desde el inicio de síntomas de la infección primaria hasta el PCR de la reinfección

‡ Tiempo desde la infección primaria hasta el desarrollo de la reinfección tentativa

† La mediana de tiempo entre la primera prueba de anticuerpos positiva y el PCR positivo del hisopado de reinfección.

* Protección de la infección previa contra la reinfección: uno menos la razón de la tasa de infección para pacientes positivos dividida por la tasa de infección para pacientes negativos.

Eficacia de la infección natural contra la reinfección: uno menos la tasa de incidencia de reinfección en la cohorte con anticuerpos positivos sobre la tasa de incidencia de infección en la cohorte de comparación con anticuerpos negativos.

§ Síntomas COVID-19: Los síntomas de COVID-19 incluyeron tos, fiebre, anosmia o disgeusia. §§ Otros síntomas incluyen dolor de garganta, secreción nasal, dolor de cabeza, dolores musculares, fatiga, diarrea, vómitos o manchas rojas que pican.

** No especifican un rango de tiempo de seguimiento total, sin embargo; muestran sus resultados en diferentes tiempos de medición que van desde mayor a 45 días hasta mayor a 105 días. La incidencia de reinfección resumida en esta tabla corresponde a la medición de más de 90 días desde la infección primaria.

& Se trata de un estudio que toma como referencia una base de datos nacional, considera en sus mediciones dos grandes periodos de tiempo separados por 4 meses

IV.6. Evaluación de Riesgo de Sesgo de los Estudios Seleccionados

De manera global y de acuerdo a la valoración más baja (la que indicaría el mayor riesgo de sesgo de cada estudio), de los 32 estudios incluidos: 22 (68.75%) presentaron serias preocupaciones, 8 (25%) presentaron alguna preocupación y tan solo 2 (6.25%) no presentaron preocupación de riesgo de sesgo (18,23).

Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios que evaluaron el tiempo de permanencia de seropositividad de los Ac anti-SARS-CoV-2

20 estudios contribuyeron con resultados para el desenlace, en global 16 (80%) de los estudios presentaron serias preocupaciones, 3 estudios (15%) presentaron alguna preocupación y solo 1 estudio (5%) no presentó preocupación de riesgo de sesgo. 14 estudios (70%) no presentaron preocupación de riesgo de sesgo para el dominio 1 (Sesgos en la selección de participantes) debido a que fueron estudios prospectivos sin restricciones importantes en la elección de su muestra. 15 estudios (75%) presentaron serias preocupaciones de riesgo de sesgo para el dominio 2 (Sesgo de deserción) principalmente por la pérdida de más del 60% de los participantes al final del seguimiento. Para el dominio 3 (sesgo en la medición del desenlace), la mayoría de los estudios, 12 (60%), presentó alguna preocupación debido a que no especificaron un punto de corte para seropositividad y/o no se aplicaron análisis de manera similar a todos los participantes; ningún estudio presentó serias preocupaciones de riesgo de sesgo en este dominio. En relación al dominio 4 (Sesgo de reporte selectivo de resultados), solo 3 estudios (15%) presentaron alguna preocupación de riesgo de sesgo debido a la presentación de sus resultados de una manera diferente a la especificada en su metodología. Las valoraciones de cada ítem se muestran en el **Anexo 06**.

Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios que evaluaron la el tiempo de permanencia de capacidad de neutralización de los anticuerpos anti-SARS-CoV-2

14 estudios contribuyeron con resultados para este desenlace, en 13 (92.86%) de los estudios presentaron serias preocupaciones y solo un estudio (7.14%) no tuvo ninguna preocupación de riesgo de sesgo (23). 8 estudios (57.14%) no presentaron preocupación de riesgo de sesgo para el dominio 1 (Sesgos en la selección de participantes) debido a que fueron estudios prospectivos sin restricciones importantes en la elección de su muestra. Para el dominio 2 (Sesgo de deserción), la mayoría, 12 estudios (85.71%), presentaron serias preocupaciones de riesgo de sesgo principalmente por la pérdida de más del 60% de los participantes al final del seguimiento lo que podría afectar la validez de sus resultados. Para el dominio 3 (Sesgo en la medición del desenlace, la mayoría, 10 estudios (71.43%), presentaron alguna preocupación de riesgo de sesgo debido a la utilización de ensayos de neutralización con modelos de pseudovirus o virus sustitutos que pueden mostrar resultados

diferentes a los que se dan en la realidad sobre el SARS-CoV-2. En relación al dominio 4 (Sesgo de reporte selectivo de resultados), solo un estudio (7.14%) presentó alguna preocupación de riesgo de sesgo debido al reporte de sus variables cuantitativas agrupada en categoría sin haber especificado esto previamente en su metodología. Las valoraciones de cada ítem se muestran en el **Anexo 07**

Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios que miden reinfección (Incidencia y tiempo hasta el evento)

7 estudios contribuyeron con resultados para este desenlace, en global 5 (71.4%) de los estudios presentaron alguna preocupación y los 2 estudios restantes presentaron serias preocupaciones de riesgo de sesgo. 5 estudios (71.4%) presentaron alguna preocupación de riesgo de sesgo para el dominio 1 (Sesgos en la selección de participantes) debido a que todos ellos correspondían a estudios retrospectivos. 2 estudios (28.6%) presentaron serias preocupaciones en el dominio 2 (Sesgo de deserción) principalmente porque presentaron menos del 60% de datos iniciales para la medición del desenlace al final del seguimiento lo que podría llevar a subestimar la incidencia real de los casos de reinfección. Para el dominio 3 (Sesgo en la medición del desenlace), la mayoría (85.7%) de los estudios presenta alguna preocupación de riesgo de sesgo debido a que sus definiciones de reinfección no pudieron ser respaldadas por la realización de un análisis de secuenciación genómica haciendo difícil diferenciar entre una reinfección real o detección de fragmentos residuales del virus. En relación al dominio 4 (Sesgo de reporte selectivo de resultados), en ninguno de los estudios presentó preocupación de riesgo de sesgo. Las valoraciones de cada ítem se muestran en el **Anexo 08**.

V. CONCLUSIONES

- Se incluyeron 32 estudios: 20 estudios evaluaron el tiempo de permanencia de seropositividad de Ac anti SARS-CoV-2 (IgG, IgM, IgA (anti-S, anti-N, anti-RBD, Ac totales): 11 estudios evaluaron únicamente el tiempo de permanencia de seropositividad de los Ac, 09 estudiaron el tiempo de permanencia de seropositividad y capacidad de neutralización de los Ac, y 05 estudiaron únicamente el tiempo de permanencia de la capacidad de neutralización de los Ac. 7 estudios evaluaron la incidencia de reinfección y el tiempo hasta este evento.
- La población incluida correspondió a adultos con antecedente de infección por SARS-CoV-2, 23 estudios incluyeron cohortes en población general, 6 incluyeron a personal de salud y 3 a donantes de plasma convaleciente.
- Para los estudios que evaluaron el tiempo de permanencia de seropositividad y capacidad de neutralización de los Ac, los periodos de observación fluctuaron entre 6 meses a 1 año.

- La mayoría (85%, 17/20) de los estudios coinciden en reportar la persistencia de Ac a los 6 meses de seguimiento, con variaciones en las frecuencias de (Ig) específicas (IgA, IgM, IgG) para las proteínas S, RBD o a la proteína N.
- Los estudios reportaron que, hasta al menos 6 meses, la persistencia de la capacidad de neutralización de los Ac varió entre el 30.7 y 100% en los participantes.
- La incidencia de reinfección varió desde 0 a 4.85%. en un tiempo aproximado de seguimiento de 180 días. De los 4 (57.14%) estudios que consideraron como intervalo de tiempo mínimo de 90 días en su definición de reinfección: la menor media de tiempo hasta la reinfección reportada fue de 116 ± 21 días y la mayor fue de 212 ± 25 días.
- Los 2 estudios que calcularon la razón de tasas de incidencia ajustada (RTIa), reportaron valores de RTIa fueron de 0.11 (IC 95%: 0.03 - 0.44) y 0.16 (IC 95%: 0.13-0.19), lo cual significa que el antecedente de infección por SARS-CoV-2 redujo la incidencia de reinfección entre 84 y 89%. La reducción de riesgo se mantuvo inclusive para el subgrupo de personas con infección inicial de tipo asintomática (reducción de incidencia de 52% en relación control); aunque, en menor magnitud que en aquellos que desarrollaron síntomas de COVID-19 (reducción incidencia de 93% en relación al control).
- La valoración de riesgos de sesgos indicó que los estudios que presentaron serias preocupaciones de riesgo de sesgos fueron el 65.75%: en los estudios sobre el tiempo de permanencia de seropositividad y capacidad de neutralización de los Ac anti-SARS-CoV-2 esta seria preocupación se presentó principalmente en el dominio 2 (Sesgo de deserción) debido la pérdida de más del 60% de los participantes al final del seguimiento lo cual podría afectar la validez de los resultados. En los estudios sobre incidencia de reinfección, fue más frecuente (71.4%, 5/7) la valoración de alguna preocupación de riesgo de sesgo debido a que el 71.4% fueron estudios retrospectivos y en el 85.7% de los estudios las definiciones de reinfección no pudieron ser respaldadas por la realización de un análisis de secuenciación genómica.
- Las limitaciones de esta revisión son: que, debido a la heterogeneidad de las pruebas utilizadas para medir Ac, las definiciones de reinfección y la manera de reportar los desenlaces entre los diferentes estudios no fue posible realizar un meta-análisis para ninguno de los desenlaces. Adicionalmente, se incluyeron 8 (25%) estudios en pre-print y estos podrían modificar sus resultados y/o conclusiones en sucesivas versiones hasta su publicación, no siendo posible garantizar que respondan satisfactoriamente la revisión por pares y sean finalmente publicados.

VI. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES

RS realizó la estrategia de búsqueda. RS y EL realizaron la selección de estudios según títulos y resúmenes, la selección de estudios a texto completo, extracción de datos, lectura crítica y redactaron la primera versión del documento. FH, KH y NR revisaron la versión final de la revisión.

VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento.

VIII. FINANCIAMIENTO

La presente revisión sistemática fue financiada por el Instituto Nacional de Salud del Perú.

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lu H, Stratton CW, Tang Y. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. *J Med Virol.* abril de 2020;92(4):401–2.
2. Ledford H. Six months of COVID vaccines: what 1.7 billion doses have taught scientists. *Nature.* el 4 de junio de 2021;594(7862):164–7.
3. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet* [Internet]. el 15 de febrero de 2020 [citado el 1 de abril de 2020];395(10223):497–506. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30183-5/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30183-5/abstract)
4. Sun P, Qie S, Liu Z, Ren J, Li K, Xi J. Clinical characteristics of hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection: A single arm meta-analysis. *J Med Virol.* el 28 de febrero de 2020;
5. Rodríguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguín-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* el 13 de marzo de 2020;101623.
6. Ministerio de Salud. Sala Situacional COVID-19 Perú [Internet]. 2021. Disponible en: https://covid19.minsa.gob.pe/sala_situacional.asp
7. Seow J, Graham C, Merrick B, Acors S, Pickering S, Steel KJA, et al. Longitudinal observation and decline of neutralizing antibody responses in the three months following SARS-CoV-2 infection in humans. *Nat Microbiol.* diciembre de 2020;5(12):1598–607.
8. Feng Y, Wei P, Gou M, Li X, Sun L, Wang P, et al. Detection of SARS-CoV-2-Specific Humoral and Cellular Immunity in COVID-19 Convalescent Individuals. *Immunity.* 2020;52(6):971.
9. Hansen CH, Michlmayr D, Gubbels SM, Mølbak K, Ethelberg S. Assessment of protection against reinfection with SARS-CoV-2 among 4 million PCR-tested individuals in Denmark in 2020: a population-level observational study. *Lancet Lond Engl.* 2021;397(10280):1204–12.
10. Hall VJ, Foulkes S, Charlett A, Atti A, Monk EJ, 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). *Lancet Lond Engl.* 2021;397(10283):1459–69.

11. Lumley SF, O'Donnell D, Stoesser NE, Matthews PC, Howarth A, Hatch SB, et al. Antibody Status and Incidence of SARS-CoV-2 Infection in Health Care Workers. *N Engl J Med.* el 11 de febrero de 2021;384(6):533–40.
12. Kreuzberger N, Hirsch C, Vanshylla K, Di Cristanziano V, Dorando E, Khosravi Z, et al. Persistence of immunoglobulin G after natural infection with SARS-CoV-2. *Cochrane Haematology Group*, editor. *Cochrane Database Syst Rev [Internet].* el 30 de marzo de 2021 [citado el 19 de julio de 2021]; Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD014946>
13. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ.* el 12 de octubre de 2016;i4919.
14. Hayden JA, van der Windt DA, Cartwright JL, Côté P, Bombardier C. Assessing Bias in Studies of Prognostic Factors. *Ann Intern Med.* el 19 de febrero de 2013;158(4):280.
15. Wolff RF, Moons KGM, Riley RD, Whiting PF, Westwood M, Collins GS, et al. PROBAST: A Tool to Assess the Risk of Bias and Applicability of Prediction Model Studies. *Ann Intern Med.* el 1 de enero de 2019;170(1):51.
16. Deisenhammer F, Borena W, Bauer A, Kimpel J, Rudzki D, Schanda K, et al. 6-month SARS-CoV-2 antibody persistency in a Tyrolian COVID-19 cohort. *Wien Klin Wochenschr.* abril de 2021;133(7–8):351–8.
17. González F, Zepeda O, Toval-Ruiz C, Matute A, Vanegas H, Munguia N, et al. Antibody response to SARS-CoV-2 infection over six months among Nicaraguan outpatients. *MedRxiv Prepr Serv Health Sci.* el 29 de abril de 2021;
18. Pai Peng, Jie Hu, Hai-jun Deng, Bei-zhong Liu, Kai Wang, Ni Tang, et al. Changes of Humoral Immunity Response in SARS-CoV-2 Convalescent Patients over 8 months. *Cell Mol Immunol.* 2021;490–1.
19. Liu A, Li Y, Peng J, Huang Y, Xu D. Antibody responses against SARS-CoV-2 in COVID-19 patients. *J Med Virol.* enero de 2021;93(1):144–8.
20. Tomic* A, Skelly* D, Ogbe* A, O'Connor* D, Pace M, Adland E, et al. Divergent trajectories of antiviral memory after SARS-Cov-2 infection. *ResearchSquare [Internet].* 2021; Disponible en: <http://www.epistemonikos.org/documents/41abfabf1e7bcf63348b249aaa9d7edd7f2d1e7e>
21. Xu X, Nie S, Wang Y, Long Q, Zhu H, Zhang X, et al. Dynamics of neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19: an observational study. *Signal Transduct Target Ther.* el 18 de mayo de 2021;6(1):197.
22. Gerhards C, Thiaucourt M, Kittel M, Becker C, Ast V, Neumaier M, et al. Longitudinal assessment of anti-SARS-CoV-2 antibody dynamics and clinical features following convalescent from COVID-19 infection. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* 2021;
23. Cohen KW, Linderman SL, Moodie Z, Czartoski J, Lai L, Mantus G, et al. Longitudinal analysis shows durable and broad immune memory after SARS-CoV-2 infection with persisting antibody responses and memory B and T cells. *MedRxiv Prepr Serv Health Sci.* el 27 de abril de 2021;
24. Javier Garcia-Abellan, Sergio Padilla, Marta Fernandez-Gonzalez, Jose A Garcia, Vanesa Agullo, Maria Andreo, et al. Long-term clinical, virological and immunological outcomes in patients

- hospitalized for COVID-19: antibody response predicts long COVID. medRxiv [Internet]. 2021; Disponible en: <http://www.epistemonikos.org/documents/9d6248fdf4659c1c9abfd4f289f766f3cbd87d65>
25. De Giorgi V, West KA, Henning AN, Chen L, Holbrook MR, Gross R, et al. Anti-SARS-CoV-2 Serology persistence over time in COVID-19 Convalescent Plasma Donors. MedRxiv Prepr Serv Health Sci. el 10 de marzo de 2021;
 26. Dispinseri S, Lampasona V, Secchi M, Cara A, Bazzigaluppi E, Negri D, et al. Robust Neutralizing Antibodies to SARS-CoV-2 Develop and Persist in Subjects with Diabetes and COVID-19 Pneumonia. J Clin Endocrinol Metab. el 23 de abril de 2021;106(5):1472–81.
 27. Dobaño C, Ramirez A, Alonso S, Vidal-Alaball J, Ruiz-Olalla G, Vidal M, et al. Persistence and baseline determinants of seropositivity and reinfection rates in health care workers up to 12.5 months after COVID-19. ResearchSquare [Internet]. 2021; Disponible en: <http://www.epistemonikos.org/documents/6415dec56535f022210c0b0f3b4a43aa0de79662>
 28. John Tyler Sandberg, Renata Varnaitè, Wanda Christ, Puran Chen, Jagadeeswara Rao Muvva, Kimia T Maleki, et al. Longitudinal characterization of humoral and cellular immunity in hospitalized COVID-19 patients reveal immune persistence up to 9 months after infection. bioRxiv [Internet]. 2021; Disponible en: <http://www.epistemonikos.org/documents/73c32964eecd0bba95b7ced2d5363127538e05e>
 29. Chia WN, Zhu F, Ong SWX, Young BE, Fong S-W, Le Bert N, et al. Dynamics of SARS-CoV-2 neutralising antibody responses and duration of immunity: a longitudinal study. Lancet Microbe. 2021;2(6):e240–9.
 30. Harrington WE, Trakhimets O, Andrade DV, Dambrauskas N, Raappana A, Jiang Y, et al. Rapid decline of neutralizing antibodies is associated with decay of IgM in adults recovered from mild COVID-19. Cell Rep Med. el 20 de abril de 2021;2(4):100253.
 31. Piselli P, Gagliardini R, Antinori A, Abbate I, Agrati C, Aleo L, et al. Sars-cov-2 serum neutralization assay: A traditional tool for a brand-new virus. Viruses. 2021;13(4):655.
 32. Eric Laing, Nusrat J Epsi, Stephanie A Richard, Emily C Samuels, Wei Wang, Russell Vassell, et al. SARS-CoV-2 antibodies remain detectable 12 months after infection and antibody magnitude is associated with age and COVID-19 severity. medRxiv [Internet]. 2021; Disponible en: <http://www.epistemonikos.org/documents/448f175ca4c87f48715479a5f98f863dd20ab774>
 33. Achiron A, Gurevich M, Falb R, Dreyer-Alster S, Sonis P, Mandel M. SARS-CoV-2 antibody dynamics and B-cell memory response over time in COVID-19 convalescent subjects. Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis. el 8 de mayo de 2021;
 34. Terpos E, Sergentanis TN, Ntanasis-Stathopoulos I, Korompoki E, Dimopoulos MA, Stellas D, et al. SARS-CoV-2 antibody kinetics eight months from COVID-19 onset: Persistence of spike antibodies but loss of neutralizing antibodies in 24% of convalescent plasma donors. Eur J Intern Med [Internet]. 2021; Disponible en: <http://www.elsevier.com/locate/ejim>
 35. Markmann AJ, Giallourou N, Bhowmik DR, Hou YJ, Lerner A, Martinez DR, et al. Sex disparities and neutralizing antibody durability to SARS-CoV-2 infection in convalescent individuals. MedRxiv Prepr Serv Health Sci. el 3 de febrero de 2021;

36. Pradenas E, Trinite B, Urrea V, Marfil S, Avila-Nieto C, De La Concepcion MLR, et al. Stable neutralizing-antibody levels 6 months after mild and severe COVID-19 episode. *Top Antivir Med.* 2021;29(1):88.
37. An J, Cheng X, Tan X, Liao X, Xiao T, Qian S, et al. Clinical characteristics of recovered COVID-19 patients with re-detectable positive RNA test. *Ann Transl Med.* 2020;8(17):1084.
38. Rachfalski D, Bauer J, Rieth J, Wacker M, Bilich T, Nelde A, et al. T cell and antibody kinetics delineate SARS-CoV-2 peptides mediating long-Term immune responses in COVID-19 convalescent individuals. *Sci Transl Med.* 2021;13(590):abf7517.
39. Lumley SF, Wei J, O'Donnell D, Stoesser NE, Matthews PC, Howarth A, et al. The duration, dynamics and determinants of SARS-CoV-2 antibody responses in individual healthcare workers. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* el 6 de enero de 2021;
40. Zhang X, Lu S, Li H, Wang Y, Lu Z, Liu Z, et al. Viral and Antibody Kinetics of COVID-19 Patients with Different Disease Severities in Acute and Convalescent Phases: A 6-Month Follow-Up Study. *Virology.* diciembre de 2020;35(6):820–9.
41. Hall VJ, Foulkes S, Saei A, Andrews N, Oguti B, Charlett A, et al. COVID-19 vaccine coverage in health-care workers in England and effectiveness of BNT162b2 mRNA vaccine against infection (SIREN): a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet Lond Engl.* 2021;397(10286):1725–35.
42. Hanrath AT, Payne BAI, Duncan CJA. Prior SARS-CoV-2 infection is associated with protection against symptomatic reinfection. *J Infect.* abril de 2021;82(4):e29–30.
43. Sheehan MM, Reddy AJ, Rothberg MB. Reinfection Rates among Patients who Previously Tested Positive for COVID-19: a Retrospective Cohort Study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* el 15 de marzo de 2021;
44. Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Coyle P, Malek JA, Ahmed AA, Mohamoud YA, et al. SARS-CoV-2 antibody-positivity protects against reinfection for at least seven months with 95% efficacy. *EClinicalMedicine.* mayo de 2021;35:100861.
45. Qureshi AI, Baskett WI, Huang W, Lobanova I, Naqvi SH, Shyu CR. Re-infection with SARS-CoV-2 in Patients Undergoing Serial Laboratory Testing. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* [Internet]. 2021; Disponible en: <http://www.epistemonikos.org/documents/7a06471bd689951b01c7106d9f84c14adef85470>
46. Pilz S, Chakeri A, Ioannidis JP, Richter L, Theiler-Schwetz V, Trummer C, et al. SARS-CoV-2 re-infection risk in Austria. *Eur J Clin Invest.* abril de 2021;51(4):e13520.

X. ANEXOS

ANEXO 01. Estrategia de búsqueda

Base: MEDLINE/OVID		
Fecha: 16 de junio de 2021		
Nº	Términos de búsqueda	Resultados
#1	"COVID-19"[Mesh] OR "corona*"[Title/Abstract] OR "corono*"[Title/Abstract] OR "coronavirus*"[All Fields] OR "coronavirus*"[All Fields] OR "2019-nCoV"[Title/Abstract] OR "2019nCoV"[All Fields] OR "2019-CoV"[All Fields] OR "nCoV2019"[All Fields] OR "nCoV19"[All Fields] OR "nCoV-2019"[Title/Abstract] OR "COVID-19"[Title/Abstract] OR "COVID-19"[MeSH Terms] OR "COVID-19"[All Fields] OR "covid19"[All Fields] OR "HCoV-19"[Title/Abstract] OR "HCoV19"[All Fields] OR "CoV"[All Fields] OR "2019 novel*"[Title/Abstract] OR "sars cov 2"[MeSH Terms] OR "sars cov 2"[All Fields] OR "ncov"[All Fields] OR "n-cov"[Title/Abstract] OR "SARSCoV-2"[Title/Abstract] OR "SARSCoV-2"[Title/Abstract] OR "SARSCoV2"[Title/Abstract] OR "SARS-CoV2"[Title/Abstract] OR "SARSCov19"[All Fields] OR "SARS-Cov19"[Title/Abstract] OR "SARS-Cov-19"[Title/Abstract] OR "ncorona*"[All Fields] OR "SARS-CoV-2 variants" [Supplementary Concept]	620,047
#2	"Previously infected"[Title/Abstract] OR "Previous* infect*"[Title/Abstract] OR "Prior SARS-CoV-2 Infection"[Title/Abstract] OR "previous SARS-CoV-2 infection"[Title/Abstract] OR "prior infection"[Title/Abstract] OR "previous COVID-19 infection*"[Title/Abstract] OR "naturally infected"[All Fields] OR "natural infection"[All Fields] OR "Recover*"[Title/Abstract] OR "Recover*"[All Fields] OR "seropositive" [All Fields] OR Surviv*[All Fields] OR Survivor[Title/Abstract] OR "SARS-CoV-2 convalescent"[Title/Abstract]	2,268,939
#3	"Immunity, Humoral"[Mesh] OR "Antibodies, Neutralizing"[Mesh] OR "Antibody Response"[All Fields] OR "immune response"[Title/Abstract] OR "spike-specific IgG" [All Fields] OR "spike antibodies"[Title/Abstract] OR "receptor bind*"[Title/Abstract] OR "antibody status"[Title/Abstract] OR "Immunoglobulin G"[Mesh] OR "Seroconversion"[Mesh] OR "Antibodies, Viral"[Mesh] OR "Coronavirus Nucleocapsid Proteins"[Mesh] OR "Coronavirus Nucleocapsid Proteins"[Mesh] OR "reinfection"[Mesh] OR "reinfect*"[Title/Abstract] OR "re-infect*"[Title/Abstract]	466,718
#4	"Cohort Studies"[Mesh:noexp] OR "Longitudinal Studies"[Mesh:noexp] OR "Follow-Up Studies"[Mesh:noexp] OR "Retrospective Studies"[Mesh:noexp] OR "Prospective Studies"[Mesh:noexp] OR "Cohort" [Title/Abstract] OR "longitudinal" [Title/Abstract] OR "Prospective"[Title/Abstract] OR "Incidence"[Mesh:noexp] OR "incidence"[Title/Abstract]	3,328,699
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	493

Base: EMBASE/OVID		
Fecha: 16 de junio de 2021		
1	coronavirus disease 2019/ or Coronavirinae/ or Coronavirus/	129675
2	exp Betacoronavirus/ or ((corona* or corono*) adj1 (virus* or viral* or virinae*)).kw,tw.	49512
3	(coronavirus* or coronavirus* or coron?virinae* or "2019-nCoV" or 2019nCoV or 2019-CoV or nCoV2019 or "nCoV-2019" or "COVID-19" or COVID19 or "CORVID-19" or CORVID19 or "WN-CoV" or WNCov or "HCoV-19" or HCoV19 or CoV or "2019 novel*" or Ncov or "n-cov" or "SARSCoV- 2" or "SARSCoV-2" or "SARSCoV2" or "SARS-CoV2" or SARSCov19 or "SARS-Cov19" or "SARSCov-19" or "SARS-Cov-19" or SARSr-cov or Ncovor or Ncorona* or Ncorono* or NcovWuhan* or NcovHubei* or NcovChina* or NcovChinese* or Wuhan virus* or novel CoV or CoV 2 or CoV2 or betacoron?vir*).kw,tw.	155751
4	previous* infect*.mp.	3950
5	recover*.mp.	922441
6	Surviv*.mp.	2089526
7	convalescen*.mp.	61881
8	Immunity, Humoral.mp. or exp humoral immunity/ or antibodies, Neutralizing.mp. or exp neutralizing antibody/ or Antibody Response.mp. or exp antibody response/ or immune response.mp. or exp immune response/ or exp immunoglobulin G/ or virus spike protein/ or virus nucleocapsid/ or nucleocapsid protein/ or reinfection.mp. or exp receptor binding/ or exp reinfection/ or reinfect*.mp. or re-infect*.mp.	1122346
9	cohort studies/ or longitudinal studies/ or follow-up studies/ or prospective studies/ or retrospective studies/ or cohort.ti,ab. or longitudinal.ti,ab. or prospective.ti,ab. or retrospective.ti,ab.	3978727
10	1 or 2 or 3	170754
11	4 or 5 or 6 or 7	2971424
12	8 and 9 and 10 and 11	718

Base: LOVE/Epistemonikos		
Fecha: 16 de junio de 2021		
1	(antibod* or "immune response" or neutraliz* or "immunoglobulin G" or seroconversion or reinfect* or re-infect*) and (cohort or follow or longitudinal)	104

ANEXO 02. Flujograma de selección de estudios

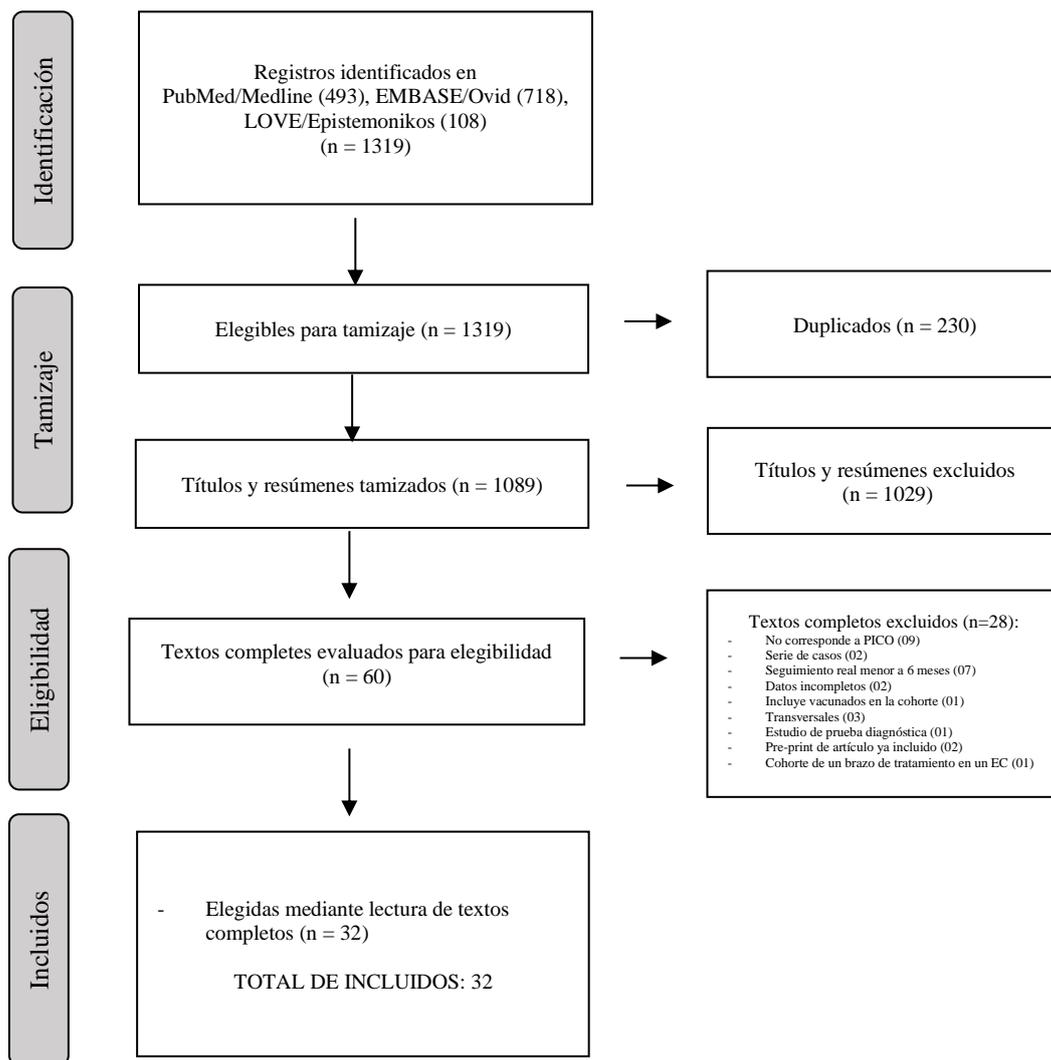


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA para la selección de estudios. Adaptado de: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group TP. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLOS Medicine. 21 de julio de 2009;6(7):e1000097.

ANEXO 03. Lista de Estudios Excluidos

Nº	Autor	Razón de exclusión
1	Hansen 2021	No responde a la pregunta PICO: incluye población pediátrica
2	Dehgani-Mobaraki 2021	Reporte incompleto de datos
3	Rockstroh 2021	No responde a la pregunta PICO: incluye población pediátrica
4	Matthews 2021	Estudio de validación de una prueba diagnóstica
5	Salehi 2021	Medición transversal: no se sigue en el tiempo la aparición de reinfección
6	Hall V 2021	Versión pre-print de un artículo incluido en el análisis
7	Tan 2020	Medición transversal: Se compararon diferentes grupos de tiempos con diferentes participantes
8	Hang Y 2021	Cohorte de un brazo de tratamiento en un EC lopinavir-ritonavir
9	Shang 2021	Medición transversal: no evalúa cinética de anticuerpos
10	Varona 2021	Incluye vacunados en la cohorte: 55,4% de los participantes recibieron la primera dosis antes de la última medición
11	Alzaabi 2020	Seguimiento real de menos de 6 meses
12	Maine G. 2020	Seguimiento real de menos de 6 meses
13	Cheng 2021	Reporte incompleto de datos
14	Mai H 2021	Serie de casos
15	Peluso 2021	Medición transversal: no seguimiento longitudinal a través de ensayos de neutralización o medición de anticuerpos
16	Leidi A 2021	No responde a la pregunta PICO: Definición clínica de reinfección, clasifica como reinfección probable y reinfección no probable
17	Daga M 2021	No responde a la pregunta PICO: incluye población pediátrica
18	Finch M 2021	Modelo de simulación para estimar OR de posibles factores de riesgo para reinfección, no seguimiento real de pacientes
19	Abu-Raddad 2021	Versión pre-print de un artículo incluido en el análisis
20	Harris L 2021	Seguimiento real de menos de 6 meses
21	Papasavas 2021	Medición transversal
22	Killerby 2021	Serie de casos
23	Zhang 2021	No responde a la pregunta PICO: Trata de casos de recurrencias no de reinfecciones
24	Abo-Leyah 2021	No responde a la pregunta PICO
25	Manica 2021	No responde a la pregunta PICO
26	Sui 2021	Seguimiento real de menos de 6 meses
27	Vitale 2021	No responde a la pregunta PICO: Incluye población pediátrica
28	Petersen 2021	No responde a la pregunta PICO: Incluye población pediátrica

ANEXO 04. Tabla de abstracción de datos de los estudios sobre seropositividad y capacidad neutralizante de los Ac anti SARS-CoV-2

Autor y año	Deisenhammer 2021 (16)	González 2021 (17)	Peng 2021 (18)	Liu 2021 (19)	Tomic 2021 (20)	Xu 2021 (21)	Gerhards 2021 (22)	Cohen 2021 (23)	García-Abellán. 2021 (24)	De Giorgi 2021 (25)	Dispinseri 2021 (26)	Dobaño 2021 (27)	Sandberg 2021 (28)
Tipo de artículo	Publicado	Preprint	Publicado	Publicado	Preprint	Publicado	Publicado	Preprint	Preprint	Manuscrito aceptado	Publicado	Preprint	Preprint
Tiempo de seguimiento (meses)	6	6	8	6	6	7	6	8	9	11	8	12,5	9
Diseño	Prospectiva	Prospectiva	Prospectiva	Prospectiva	Prospectiva	Prospectiva	Prospectiva	Prospectiva	Prospectiva	Prospectiva	Prospectiva	Prospectiva	Prospectiva
Lugar	Austria	Nicaragua	China	China	Reino Unido	China	Alemania	EEUU	España	EEUU	Italia	España	Suecia
Periodo de estudio	Marzo 2020	Junio-octubre 2020	1° medición: febrero, 2° medición: octubre 2020	No específica	Abril - junio 2020	Enero - marzo 2020	Abril - diciembre 2020	Abril 2020	Marzo - diciembre 2020	Abril 2020 - febrero 2021	Marzo - abril a noviembre 2020	Marzo - abril 2020 a enero-abril 2021	Abril - mayo 2020
Criterios de inclusión	Casos confirmados de infección por SARS-CoV-2 mediante pruebas de laboratorio	No específica	No específica	No específica	No específica	No específica	Mayores de 18 años con infección por SARS-CoV-2 confirmada por PCR	Mayores de 18 años con de infección por SARS-CoV-2 confirmado por PCR, test de antígeno o síndrome clínico confirmado posteriormente por test serológico	Casos de infección por SARS-CoV-2 confirmado por PCR positivo de muestras de nasofaringe o fecal	Infección por SARS-CoV-2 confirmado por laboratorio con recuperación completa	Mayores de 18 años, con sospecha o confirmación de infección por SARS-CoV-2 ya sea que estén hospitalizados o se encontraran de alta (Protocolo)	No especifican	Pacientes hospitalizados por infección por SARS-CoV-2 confirmado por PCR
Criterios de exclusión	No específica	No específica	No específica	No específica	No específica	No específica	No específica	Gestantes, lactancia, inmunocomprometidos.	No especifican	No especifican	No específica	Vacunados durante el seguimiento	No específica
Población	Población general	Población general	Población general	Población general	Personal de salud	Población general	Población general	Población general	Población genera	Donantes de plasma convaleciente	Población general	Personal de salud	Población general

Tamaño de muestra	75 (Seropositivos n: 29)	54	20	52	78	545 (197 a los 6 meses)	61	254 (110 a los 8 meses)	146	228	162 (46 a los 6 meses)	173	26
Edad (años)	Media \pm DE: 44 \pm 13.2	Mediana (RIC) 43 (32-59)	Mediana (rango) 51.5 (45-65)	Mediana (RIC) 54 (45.25- 61.5)	20-29: 23 (27%) 30-39: 21 (25%) 40-49: 18 (21%) 50-59: 21 (25%) 60-69: 2 (2%)	Media \pm DE: 55.9 \pm 13.3	Media \pm DE: 46.4 \pm 16.5	Mediana (rango) 48,5 (18- 82)	Mediana (rango) 64	Mediana (rango) 47 (18-79)	Mediana (IC95%) 63 (52-72.5)	Mediana (RIC) 49 (41-58)	Mediana (rango) 57 (18-76)
Sexo (F)	43 (77%)	62 (39.5%)	9 (45%)	19 (36.5%)	61 (72%)	259 (47.5%)	36 (59%)	139 (55%)	58 (29.7%)	125 (54.8%)	54 (33.3%)	137 (79.2%)	6 (23%)
Comorbilidades	No especifica	DM 20 (12.7%), HTA 57 (36.3%), enfermedad neurológica 4 (2.5%), enfermedad hepática 2 (1.3%), ERC 11 (7%) y enfermedad autoinmune 2 (1.3%)	No especifica	HTA 15 (28,85%) y DM 11 (21,15%)	No especifica	HTA, DM, CAD, enfermedad pulmonar previa (no especifican frecuencias	No especifica	HTA, obesidad, enfermedad coronaria y DM (No especifican frecuencias	Comorbilidades 72,6%	No especifican	HTA: 72 (44.4%), CAD: 21 (13%), DM 40 (24.7%), EPOC: 6 (3.7%), ERC: 24 (14.8%), cáncer: 17 (10.5%)	- Fumadores: 13 - Ex fumadores: 31	HTA, DM asma, obesidad, apnea obstructiva del sueño, hepatitis B crónica, CAD (no especifican frecuencias)
Prueba de confirmación de la infección previa	PCR	PCR	Serología positiva	PCR	PCR	PCR	PCR	PCR (73%) y test de antígeno o serológico (27%)	PCR	PCR	PCR positivo de muestra de hisopado nasofaríngeo, con/sin síntomas y hallazgos radiológicos sugestivos de neumonía por COVID-19	PCR	PCR

ANEXO 04. (Continuación)

Autor y año	Chia 2021	Harrington 2021 (30)	Matusali 2021(31)	Laing 2021 (32)	Achiron 2021 (33)	Terpos 2021 (34)	Markmann 2021 (35)	Pradenas 2021 (36)	Zheng 2021 (37)	Bilich 2021 (38)	Lumley 2021 (39)	Zhang 2020 (40)
Tipo de artículo	Publicado	Publicado	Publicado	Preprint	Publicado	Publicado	Preprint	Publicado	Publicado	Publicado	Publicado	Publicado
Tiempo de seguimiento (meses)	6	6	11	12	9	8	6	6	6	6	6	6
Diseño	Prospectiva	Prospectiva	Prospectiva	Prospectiva	Prospectiva	Retrospectiva	Prospectiva	Prospectiva	Retrospectiva	Prospectiva	Prospectiva	Retrospectiva
Lugar	Singapur	EEUU	Italia	EEUU	EEUU	Grecia	EEUU	España	China	Alemania	Reino Unido	China
Periodo de estudio	Enero – agosto 2020	No especifica	Febrero 2020 – enero 2021	Marzo 2020 – marzo 2021	No especifica	Abril – julio 2020	Abril – julio 2020	Enrolamiento: Marzo – octubre 2020	Pico de la primera ola en Wuhan	Enrolamiento: abril – mayo 2020	Enrolamiento desde: abril 2020	1°enrolamiento: enero-marzo 2020 2°enrolamiento: julio 2020
Criterios de inclusión	Infección por SARS-CoV-2 confirmada por PCR	No especifica	Infección sintomática	Infección por SARS-CoV-2 confirmada mediante la prueba de amplificación de ácido nucleico (NAAT), personas con enfermedad similar al SARS-CoV-2 y personas que se sometieron a la prueba después de una exposición de alto riesgo a una persona positiva para SARS-	No especifica	Infección confirmada por PCR del frotis nasal y/o faríngeo; intervalo de al menos 14 días después de la recuperación completa de una infección por SARS-CoV-2; respuesta inmune con anticuerpos anti-SARS-CoV-2; dos resultados de PCR negativos para el SARS-CoV-2	Donantes voluntarios que cumplan con los criterios para donar plasma de la FDA.	Pacientes con antecedente de infección por SARS-CoV-2 confirmado por PCR o test serológico	No especifica	No especifica	Trabajadores de los hospitales de Oxfordshire	No especifica

				CoV-2 mayores de 18 años		(frotis nasal y/o faríngeo)							
Criterios de exclusión	No hubieron	No específica	No específica	Vacunados durante el seguimiento	No específica	No específica	No específica	Menores de 18 años	No específica	No específica	Se excluyeron a 70 personas con títulos de AC que únicamente mostraron incremento de sus títulos	No específica	
Población	Población general	Población general	Población general	Personal militar	Población general	Donantes de plasma convaleciente	Donantes de plasma convaleciente	Población general	Población general	Población general	Personal de salud	Población general	
Tamaño de muestra	164 (128 participantes a los 180 días)	34	54 (45: análisis longitudinal de más de 6 meses)	250	392	148 (81 a los 8 meses)	101	210	172	51	542	112	
Edad (años)	Mediana (RIC) 44 (34.5 – 56)	Mediana (rango) 41 (24-74)	Mediana (RIC) 49 (38–57)	Mediana (RIC) Hospitalizado / ambulatorio 58.2 (16.3) / 43.3 (24.4)	Mediana (RIC) 33.4 (25-75)	Mediana (rango) 50 (18–65) <50 años: 72 (49%) ≥ 50 años: 76 (51%)	Mediana (RIC) 43 (18-79)	Mediana (RIC) Asintomático/leve: 46.5 (38–54) Hospitalización: 57.5 (46–66)	<65 años: 117 (68%) ≥ 65 años: 55 (32%)	Solo menciona que eran adultos	Mediana, RIC [rango] 41 (29-50) [17-69]	Mediana (RIC) 54 (40.25–66)	
Sexo (Femenino)	40 (24.4%)	26 (77%)	73% (no específica el n referencial)	86 (44.8%) / 25 (43.1%)	108 (27,6%)	71 (48%)	49 (48,5%)	Asintomático/leve: 72 (68%) Hospitalización: 46 (44%)	81 (47.1%)	No específica	340 (75%)	Total: 62 (55.36%) COVID-19 leve: 45 (51.72%) COVID-19 severo: 17 (68.00%)	

Comorbilidad	HTA: 47 (29%) y DM: 27 (16%)	No especifica	No especifica	No especifica	No especifica	No especifica	Ninguna: 64 Una: 18 2 o más: 16 Desconocido: 3 Refieren en el texto que las más frecuentes fueron rinitis alérgica e HTA	No reporta	No reporta	No especifica	No especifica	No reportado
Prueba de confirmación de la infección previa	PCR	PCR	Serología positiva	Prueba de amplificación de ácido nucleico	PCR	PCR	PCR (79) o serología (22)	Serología positiva	PCR	PCR	Serología positiva y PCR (Solo el 34% tuvo un PCR confirmatorio previo)	PCR

PCR: reacción en cadena de la polimerasa, HTA: Hipertensión arterial, DM: diabetes mellitus, CAD: enfermedad arterial coronaria, ERC: enfermedad renal crónica, EPOC: enfermedad pulmonar crónica obstructiva, RIC: rango intercuartílico

**ANEXO 05: Herramienta de evaluación de riesgo de sesgo adaptada de Kreuzberger et al.
2021(12)**

Dominio	Autor y año
1. Sesgo en la selección de participantes en el estudio	
PROBAST 1.1 ¿Se utilizaron fuentes de datos apropiadas, por ejemplo, datos de estudios de casos y controles anidados, de cohortes, ECA?	
PROBAST 1.2 ¿Fueron apropiadas todas las inclusiones y exclusiones de participantes?	
<i>Juicio general</i>	
<i>Razón</i>	
2. Sesgo en los datos de resultado faltantes (sesgo de deserción)	
ROBINS-I 5.1 ¿Hubo datos de resultado disponibles para todos, o casi todos, los participantes?	
ROBINS-I 5.4 ¿La proporción de participantes y los motivos de los datos faltantes son similares a los participantes que si tienen mediciones para los datos de resultado?	
ROBINS-I 5.5 ¿Existe evidencia de que los resultados fueran robustos a la presencia de datos faltantes?	
<i>Juicio general</i>	
<i>Razón</i>	
3. Riesgo de sesgo en la medición de resultados	
PROBAST 3.5 ¿Se determinó el resultado sin conocimiento de los valores iniciales?	
PROBAST 3.2 ¿Se utilizó una definición del outcome preespecificada o estándar?	
QUIPS 4.b El método de medición de resultados utilizado es suficientemente válido y confiable	
PROBAST 3.4 ¿El resultado se definió y se realizó la medición de manera similar para todos los participantes?	
<i>Juicio general</i>	
<i>Razón</i>	
4. Riesgo de sesgo debido a la notificación selectiva	
QUIPS 6.d No hay notificación selectiva de resultados.	
<i>Juicio general</i>	
<i>Razón</i>	

ANEXO 06. Evaluación de riesgo de sesgo de los estudios que evaluaron el tiempo de permanencia de seropositividad de los Ac

Dominio	1. Deisenhammer 2020	2. Gonzales 2021	3. Peng 2021	4. Liu 2020	5. Tomic 2021	6. Xu 2021	7. Gerhards 2021	8. Sandberg 2021	9. García-Abellán 2021	10. De Giorgi 2021
1. Sesgo en la selección de participantes en el estudio										
PROBAST 1.1 ¿Se utilizaron fuentes de datos apropiadas, por ejemplo, datos de estudios de casos y controles anidados, de cohortes, ECA?	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	Algunas preocupaciones
PROBAST 1.2 ¿Fueron apropiadas todas las inclusiones y exclusiones de participantes?	Serias preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones
<i>Juicio global</i>	Serias preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	Algunas preocupaciones
2. Sesgo en los datos de resultado faltantes (sesgo de deserción)										
ROBINS-I 5.1 ¿Hubo datos de resultado disponibles para todos, o casi todos, los participantes?	No preocupaciones	Algunas preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	Serias preocupaciones	Algunas preocupaciones	Algunas preocupaciones	Serias preocupaciones	No preocupaciones	Serias preocupaciones
ROBINS-I 5.4 ¿La proporción de participantes y los motivos de los datos faltantes son similares a los participantes que sí tienen mediciones para los datos de resultado?		Algunas preocupaciones				Algunas preocupaciones	Algunas preocupaciones			
ROBINS-I 5.5 ¿Existe evidencia de que los resultados fueran robustos a la presencia de datos faltantes?		Serias preocupaciones				Serias preocupaciones	Algunas preocupaciones			
<i>Juicio global</i>	No preocupaciones	Serias preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	Serias preocupaciones	Serias preocupaciones	Algunas preocupaciones	Serias preocupaciones	No preocupaciones	Serias preocupaciones
3. Riesgo de sesgo en la medición de resultados										
PROBAST 3.5 ¿Se determinó el resultado sin conocimiento de los valores iniciales?	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones
PROBAST 3.2 ¿Se utilizó una definición del outcome preespecificada o estándar?	No preocupaciones	Algunas preocupaciones	No preocupaciones	Algunas preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	Algunas preocupaciones	No preocupaciones
QUIPS 4.b El método de medición de resultados utilizado es suficientemente válido y confiable	Algunas preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	Algunas preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones
PROBAST 3.4 ¿El resultado se definió y se realizó la medición de manera similar para todos los participantes?	No preocupaciones	Algunas preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones
<i>Juicio global sobre el riesgo de sesgo en la medición de resultado</i>	Algunas preocupaciones	Algunas preocupaciones	No preocupaciones	Algunas preocupaciones	No preocupaciones	Algunas preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	Algunas preocupaciones	No preocupaciones
4. Riesgo de sesgo debido a la notificación selectiva										
QUIPS 6.d No hay notificación selectiva de resultados.	No preocupaciones	Algunas preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones
<i>Juicio global</i>	No preocupaciones	Algunas preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones
Juicio global del estudio	Serias preocupaciones	Serias preocupaciones	No preocupaciones	Algunas preocupaciones	Serias preocupaciones	Serias preocupaciones	Algunas preocupaciones	Serias preocupaciones	Algunas preocupaciones	Serias preocupaciones

ANEXO 06. Continuación

Dominio	11. Dobaño 2021	12. Harrington 2021	13. Laing 2021	14. Achiron 2021	15. Terpos 2021	16. Pradenas 2021	17. Yang Zheng 2021	18. Bilich 2021	19. Lumley 2020	20. Zhang 2020
1. Sesgo en la selección de participantes en el estudio										
PROBAST 1.1 ¿Se utilizaron fuentes de datos apropiadas, por ejemplo, datos de estudios de casos y controles anidados, de cohortes, ECA?	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	Algunas preocupaciones	No preocupaciones	Algunas preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	Algunas preocupaciones
PROBAST 1.2 ¿Fueron apropiadas todas las inclusiones y exclusiones de participantes?	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	Algunas preocupaciones	Algunas preocupaciones
<i>Juicio global</i>	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	Algunas preocupaciones	No preocupaciones	Algunas preocupaciones	No preocupaciones	Algunas preocupaciones	Algunas preocupaciones
2. Sesgo en los datos de resultado faltantes (sesgo de deserción)										
ROBINS-I 5.1 ¿Hubo datos de resultado disponibles para todos, o casi todos, los participantes?	Serias preocupaciones	Serias preocupaciones	Serias preocupaciones	Serias preocupaciones	Serias preocupaciones	Serias preocupaciones	Serias preocupaciones	Serias preocupaciones	No preocupaciones	Serias preocupaciones
ROBINS-I 5.4 ¿La proporción de participantes y los motivos de los datos faltantes son similares a los participantes que si tienen mediciones para los datos de resultado?										
ROBINS-I 5.5 ¿Existe evidencia de que los resultados fueran robustos a la presencia de datos faltantes?										
<i>Juicio global</i>	Serias preocupaciones	Serias preocupaciones	Serias preocupaciones	Serias preocupaciones	Serias preocupaciones	Serias preocupaciones	Serias preocupaciones	Serias preocupaciones	Serias preocupaciones	Serias preocupaciones
3. Riesgo de sesgo en la medición de resultados										
PROBAST 3.5 ¿Se determinó el resultado sin conocimiento de los valores iniciales?	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones
PROBAST 3.2 ¿Se utilizó una definición del outcome preespecificada o estándar?	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones
QUIPS 4.b El método de medición de resultados utilizado es suficientemente válido y confiable	Algunas preocupaciones	Algunas preocupaciones	Algunas preocupaciones	No preocupaciones	Algunas preocupaciones	Algunas preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones
PROBAST 3.4 ¿El resultado se definió y se realizó la medición de manera similar para todos los participantes?	No preocupaciones	No preocupaciones	Algunas preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	Algunas preocupaciones	No preocupaciones	Algunas preocupaciones	Algunas preocupaciones
<i>Juicio global sobre el riesgo de sesgo en la medición de resultado</i>	No preocupaciones	Algunas preocupaciones	Algunas preocupaciones	No preocupaciones	Algunas preocupaciones	Algunas preocupaciones	Algunas preocupaciones	No preocupaciones	Algunas preocupaciones	Algunas preocupaciones
4. Riesgo de sesgo debido a la notificación selectiva										
QUIPS 6.d No hay notificación selectiva de resultados.	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	Algunas preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	Algunas preocupaciones
<i>Juicio global</i>	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	Algunas preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	Algunas preocupaciones
Juicio global del estudio	Serias preocupaciones	Serias preocupaciones	Serias preocupaciones	Serias preocupaciones	Serias preocupaciones	Serias preocupaciones	Serias preocupaciones	Serias preocupaciones	Serias preocupaciones	Serias preocupaciones

ANEXO 07. Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios que miden cambios en el tiempo de la capacidad de neutralización de los anticuerpos en pacientes con antecedente de infección por SARS-CoV-2

Dominio	1. Deisenhammer 2020	2. Tomic 2021	3. Xu et 2021	4. Chia 2021	5. Cohen 2021	6. Sandberg 2021	7. De Giorgi 2021
1. Sesgo en la selección de participantes en el estudio							
PROBAST 1.1 ¿Se utilizaron fuentes de datos apropiadas, por ejemplo, datos de estudios de casos y controles anidados, de cohortes, ECA?	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	Algunas preocupaciones
PROBAST 1.2 ¿Fueron apropiadas todas las inclusiones y exclusiones de participantes?	Serias preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	Algunas preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones
<i>Juicio global</i>	Serias preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	Algunas preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	Algunas preocupaciones
2. Sesgo en los datos de resultado faltantes (sesgo de deserción)							
ROBINS-I 5.1 ¿Hubo datos de resultado disponibles para todos, o casi todos, los participantes?	No preocupaciones	Serias preocupaciones	Algunas preocupaciones	Algunas preocupaciones	No preocupaciones	Serias preocupaciones	Serias preocupaciones
ROBINS-I 5.4 ¿La proporción de participantes y los motivos de los datos faltantes son similares a los participantes que si tienen mediciones para los datos de resultado?			Algunas preocupaciones	Algunas preocupaciones			
ROBINS-I 5.5 ¿Existe evidencia de que los resultados fueran robustos a la presencia de datos faltantes?			Serias preocupaciones	Serias preocupaciones			
<i>Juicio global</i>	No preocupaciones	Serias preocupaciones	Serias preocupaciones	Serias preocupaciones	No preocupaciones	Serias preocupaciones	Serias preocupaciones
3. Riesgo de sesgo en la medición de resultados							
PROBAST 3.5 ¿Se determinó el resultado sin conocimiento de los valores iniciales?	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones
PROBAST 3.2 ¿Se utilizó una definición del outcome preespecificada o estándar?	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones
QUIPS 4.b El método de medición de resultados utilizado es suficientemente válido y confiable	Algunas preocupaciones	Algunas preocupaciones	Algunas preocupaciones	Algunas preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones
PROBAST 3.4 ¿El resultado se definió y se realizó la medición de manera similar para todos los participantes?	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	Algunas preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones
<i>Juicio global</i>	Algunas preocupaciones	Algunas preocupaciones	Algunas preocupaciones	Algunas preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones
4. Riesgo de sesgo debido a la notificación selectiva							
QUIPS 6.d No hay notificación selectiva de resultados.	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	Algunas preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones
<i>Juicio global</i>	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	Algunas preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones
Juicio global del estudio	Serias preocupaciones	Serias preocupaciones	Serias preocupaciones	Serias preocupaciones	No preocupaciones	Serias preocupaciones	Serias preocupaciones

ANEXO 07. (Continuación)

Dominio	8. Dispinseri 2021	9. Harrington 2021	10. Matusali 2021	11. Laing 2021	12. Terpos 2021	13. Markmann 2021	14. Pradenas 2021
1. Sesgo en la selección de participantes en el estudio							
PROBAST 1.1 ¿Se utilizaron fuentes de datos apropiadas, por ejemplo, datos de estudios de casos y controles anidados, de cohortes, ECA?	No preocupaciones	No preocupaciones	Algunas preocupaciones	No preocupaciones	Algunas preocupaciones	Algunas preocupaciones	No preocupaciones
PROBAST 1.2 ¿Fueron apropiadas todas las inclusiones y exclusiones de participantes?	No preocupaciones	Algunas preocupaciones	No preocupaciones				
<i>Juicio global</i>	No preocupaciones	No preocupaciones	Algunas preocupaciones	No preocupaciones	Algunas preocupaciones	Algunas preocupaciones	No preocupaciones
2. Sesgo en los datos de resultado faltantes (sesgo de deserción)							
ROBINS-I 5.1 ¿Hubo datos de resultado disponibles para todos, o casi todos, los participantes?	Serias preocupaciones						
ROBINS-I 5.4 ¿La proporción de participantes y los motivos de los datos faltantes son similares a los participantes que si tienen mediciones para los datos de resultado?							
ROBINS-I 5.5 ¿Existe evidencia de que los resultados fueran robustos a la presencia de datos faltantes?							
<i>Juicio global</i>	Serias preocupaciones						
3. Riesgo de sesgo en la medición de resultados							
PROBAST 3.5 ¿Se determinó el resultado sin conocimiento de los valores iniciales?	No preocupaciones						
PROBAST 3.2 ¿Se utilizó una definición del outcome preespecificada o estándar?	No preocupaciones						
QUIPS 4.b El método de medición de resultados utilizado es suficientemente válido y confiable	Algunas preocupaciones	No preocupaciones	Algunas preocupaciones				
PROBAST 3.4 ¿El resultado se definió y se realizó la medición de manera similar para todos los participantes?	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	Algunas preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones
<i>Juicio global</i>	Algunas preocupaciones	No preocupaciones	Algunas preocupaciones				
4. Riesgo de sesgo debido a la notificación selectiva							
QUIPS 6.d No hay notificación selectiva de resultados.	No preocupaciones						
<i>Juicio global</i>	No preocupaciones						
Juicio global del estudio	Serias preocupaciones						

ANEXO 08. Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios que miden reinfección (Incidencia y tiempo hasta el evento)

Dominio	1. Hall 2021	2. Hanrath 2020	3. Sheehan 2021	4 Abu-Raddad 2021	5. Lumley 2021	6. Qureshi 2021	7. Pilz 2021
1. Sesgo en la selección de participantes en el estudio							
PROBAST 1.1 ¿Se utilizaron fuentes de datos apropiadas, por ejemplo, datos de estudios de casos y controles anidados, de cohortes, ECA?	No preocupaciones	Algunas preocupaciones	Algunas preocupaciones	Algunas preocupaciones	No preocupaciones	Algunas preocupaciones	Algunas preocupaciones
PROBAST 1.2 ¿Fueron apropiadas todas las inclusiones y exclusiones de participantes?	No preocupaciones	Algunas preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	Algunas preocupaciones	Algunas preocupaciones
<i>Juicio global</i>	No preocupaciones	Algunas preocupaciones	Algunas preocupaciones	Algunas preocupaciones	No preocupaciones	Algunas preocupaciones	Algunas preocupaciones
2. Sesgo en los datos de resultado faltantes (sesgo de deserción)							
ROBINS-I 5.1 ¿Hubo datos de resultado disponibles para todos, o casi todos, los participantes?	Algunas preocupaciones	Serias preocupaciones	Serias preocupaciones	No preocupaciones	Algunas preocupaciones	No preocupaciones	Algunas preocupaciones
ROBINS-I 5.4 ¿La proporción de participantes y los motivos de los datos faltantes son similares a los participantes que sí tienen mediciones para los datos de resultado?	Algunas preocupaciones				Algunas preocupaciones		Algunas preocupaciones
ROBINS-I 5.5 ¿Existe evidencia de que los resultados fueran robustos a la presencia de datos faltantes?	Algunas preocupaciones				Algunas preocupaciones		Algunas preocupaciones
<i>Juicio global</i>	Algunas preocupaciones	Serias preocupaciones	Serias preocupaciones	No preocupaciones	Algunas preocupaciones	No preocupaciones	Algunas preocupaciones
3. Riesgo de sesgo en la medición de resultados							
PROBAST 3.5 ¿Se determinó el resultado sin conocimiento de los valores iniciales?	No preocupaciones	Algunas preocupaciones					
PROBAST 3.2 ¿Se utilizó una definición del outcome preespecificada o estándar?	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	Algunas preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	Algunas preocupaciones
QUIPS 4.b El método de medición de resultados utilizado es suficientemente válido y confiable	No preocupaciones	Algunas preocupaciones	Algunas preocupaciones	Algunas preocupaciones	Algunas preocupaciones	Algunas preocupaciones	Algunas preocupaciones
PROBAST 3.4 ¿El resultado se definió y se realizó la medición de manera similar para todos los participantes?	No preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	Algunas preocupaciones	No preocupaciones	No preocupaciones	Algunas preocupaciones
<i>Juicio global</i>	No preocupaciones	Algunas preocupaciones	Algunas preocupaciones	Algunas preocupaciones	Algunas preocupaciones	Algunas preocupaciones	Algunas preocupaciones
4. Riesgo de sesgo debido a la notificación selectiva							
QUIPS 6.d No hay notificación selectiva de resultados.	No preocupaciones						
<i>Juicio global</i>	No preocupaciones						
Juicio global del estudio	Algunas preocupaciones	Serias preocupaciones	Serias preocupaciones	Algunas preocupaciones	Algunas preocupaciones	Algunas preocupaciones	Algunas preocupaciones