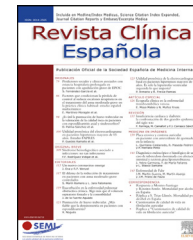




Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



CORRESPONDENCIA

Test ARN para SARS-CoV-2 positivos recurrentes en pacientes recuperados y dados de alta hospitalaria



Recurrent positive SARS-CoV-2 RNA tests in recovered and discharged patients

Sr. Director:

La actual pandemia por coronavirus-2 de síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) sigue siendo una preocupación mundial que requiere un enfoque integral para reducir la transmisión rápida, comenzando por la detección de casos, la atención hospitalaria y el tratamiento post-hospitalario. Como criterio de alta hospitalaria, las guías recomiendan la obtención de dos resultados consecutivos negativos, en un intervalo de 24 h, del test de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Sin embargo, la preocupación ha aumentado como consecuencia de las últimas publicaciones que señalan un aumento en el número de test ARN para SARS-CoV-2 positivos re-detectables (PR) en pacientes recuperados y dados de alta¹⁻².

Estos informes plantean las preguntas de si los pacientes recuperados tienen riesgo de recaer/reinfectarse, y de si estos a su vez son capaces de infectar a otros. Sin embargo, actualmente no disponemos de evidencias claras al respecto. Con el objeto de resumir la evidencia actual, se realizó un metaanálisis para valorar la prevalencia de test ARN para SARS-CoV-2 PR entre pacientes recuperados, junto con los días transcurridos desde el último resultado negativo/alta hospitalaria hasta su conversión a ARN positivo.

Se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva en la literatura médica con fecha de mayo de 2020 con términos de búsqueda tales como «pacientes recuperados/dados de alta», «coronavirus 2019/COVID-19», «SARS-CoV-2», «PCR positiva» usados en combinación y sin restricción de idioma. Los criterios de inclusión fueron:

1. Estudios observacionales o informes de caso que describían un número de test ARN para SARS-CoV-2 PR entre pacientes recuperados/dados de alta.
2. Estudios que registraban un tiempo de conversión a ARN positivo desde el último resultado negativo/alta hospitalaria.

En este metaanálisis se incluyeron 14 estudios (tabla 1)¹⁻¹⁰. La prevalencia agrupada de los ARN para SARS-CoV-2 PR entre los pacientes recuperados fue del

32,9% (93/450 sujetos, IC 95%: 20,7-45,1%; fig. 1)^{1,4,5,9,10}, y resultó ser mayor que la publicada anteriormente. El período de tiempo más corto hasta la conversión a ARN-positivo desde el último valor negativo/alta hospitalaria fue de 1 día, y el más largo, de 24 días (tabla 1).

Una explicación plausible para los casos PR es la eliminación prolongada del ARN viral, demostrada al ser detectada en muestras de hisopos nasofaríngeos y heces hasta un mes tras la aparición de los síntomas. Además, como demostraron Hu et al., los fragmentos virales se detectan principalmente en las heces de los pacientes recuperados, enfatizando que es poco probable que estos fragmentos sean una fuente de infección. No obstante, es importante señalar que la evidencia actual ha demostrado la conversión a ARN-positivo en pacientes que presentaron previamente dos test PCR consecutivos negativos. Esto implica una fuerte posibilidad de recaída o reinfección. Y aunque en un estudio en animales (modelo de primates) ha demostrado el fracaso de la reinfección tras una nueva exposición al SARS-CoV-2, se necesitan más estudios que confirmen este resultado.

En ausencia de reinfección, otra explicación plausible para el hecho de los PR es la elevada tasa de falsos negativos de la RT-PCR-SARS-CoV-2. La falsa negatividad puede deberse a una baja carga viral, por debajo de los límites de detección, a una mala calidad de la muestra, a unas técnicas de muestreo y transporte inadecuadas, y a otros problemas técnicos. Además de una evaluación cuidadosa de dichos problemas, se deben considerar otras opciones, tales como las técnicas de detección molecular alternativas y de muestreo del tracto respiratorio superior e inferior, a fin de optimizar la sensibilidad de la prueba.

Por lo tanto, estos resultados recalcan la importancia del diagnóstico preciso y del manejo adecuado post-hospitalización durante la pandemia, ya que se sigue sin conocer la capacidad infecciosa de los casos PR. Basándose en las pruebas sobre el tiempo de conversión, se sugiere encarecidamente completar cuarentenas de 2-3 semanas en el hogar tras el alta hospitalaria, acompañadas de medidas de protección personal (estricta higiene de manos, etiqueta de tos y mascarillas) a fin de reducir el riesgo de transmisión del virus. La monitorización y la vigilancia estrecha deben prolongarse tras el alta hospitalaria mediante consultas telefónicas o visitas a domicilio.

Conflicto de intereses

Nada que declarar.

Tabla 1 Características de los estudios incluidos

Estudio, año	País	Tipo de estudio	n	N.º de PR	Muestra	Días de conversión a ARN-positivo desde el último negativo	Días de conversión a ARN-positivo desde el alta hospitalaria	Síntomas
An et al., 2020	China	Observacional	262	38	Hisopo nasofaríngeo/heces	—	~14	Asintomático
Chen et al., 2020	China	Informe de caso	1	1	Hisopo orofaríngeo	3	—	Asintomático
Lan et al., 2020	China	Informe de caso	5	5	Hisopo de garganta	—	5-13	Asintomático
Ling et al., 2020	China	Observacional	66	11	Hisopo orofaríngeo	~ 10-15	—	Asintomático
Li et al., 2020	China	Observacional	7	3	Hisopo respiratorio	—	5-7	?
Lo et al., 2020	Macao	Observacional	10	5	Hisopo de garganta/heces	1-5	—	?
Luo et al., 2020	China	Informe de caso	1	1	Hisopo de garganta	24	22	Asintomático
Qu et al., 2020	China	Informe de caso	1	1	Espujo	3	3	Asintomático
Xiao et al., 2020	China	Observacional	70	15	Hisopo de garganta/cavidad nasal profunda	—	—	?
Xing et al., 2020a	China	Informe de caso (pediátrico)	3	3	Hisopo de garganta/heces	6-18	?	Asintomático
Xing et al., 2020b	China	Informe de caso	2	2	Hisopo de garganta	2-6	1-5	Asintomático
Xu et al., 2020	China	Observacional (pediátrico)	10	7	Hisopo de garganta/heces	1-15	6-13	Síntomas inespecíficos y moderados
Yuan et al., 2020	China	Observacional	25	14	Hisopo cloacal/nasal/orofaríngeo	7,32 ± 3,859 [media ± DE]	5,32 ± 4,13 [media ± DE]	Asintomático
Zhang et al., 2020	China	Informe de caso (pediátrico)	3	3	Hece	—	10-13	?

DE: desviación estándar; PR: positivo re-detectable.

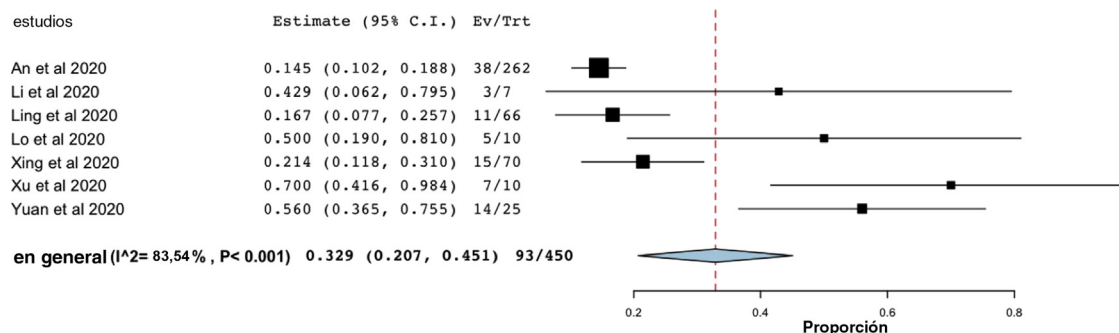


Figura 1 [[1]]Diagrama de bosque de los siete estudios que calculan la prevalencia agrupada de los test ARN para SARS-CoV-2 positivos entre los pacientes recuperados.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.rce.2020.06.012](https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.06.012).

Bibliografía

- An J, Liao X, Xiao T, Qian S, Yuan J, Ye H, et al. Clinical characteristics of the recovered COVID-19 patients with re-detectable positive RNA test. medRxiv. 2020, <http://dx.doi.org/10.1101/2020.03.26.20044222>.
- Chen D, Xu W, Lei Z, Huang Z, Liu J, Gao, et al. Recurrence of positive SARS-CoV-2 RNA in COVID-19: A case report. Int J Infect Dis. 2020;93:297–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.003>.
- Lan L, Xu D, Ye G, Xia C, Wang S, Li Y, et al. Positive RT-PCR test results in patients recovered from COVID-19. JAMA. 2020, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.2783>.
- Ling Y, Xu SB, Lin YX, Tian D, Zhu ZQ, Dai FH, et al. Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients. Chin Med J (Engl). 2020, <http://dx.doi.org/10.1097/CM9.0000000000000774>.
- Lo IL, Lio CF, Cheong HH, Lei CI, Cheong TH, Zhong X, et al. Evaluation of SARS-CoV-2 RNA shedding in clinical specimens and clinical characteristics of 10 patients with COVID-19 in Macau. Int J Biol Sci. 2020;16:1698–707, <http://dx.doi.org/10.7150/ijbs.45357>.
- Qu YM, Kang EM, Cong HY. Positive result of SARS-CoV-2 in sputum from a cured patient with COVID-19. Travel Med Infect Dis. 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.1016.19>.
- Xing Y, Ni W, Wu Q, Li W, Li G, Tong J, et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 in feces of pediatric patients during the convalescent phase. medRxiv. 2020, <http://dx.doi.org/10.1101/2020.03.11.20033159>.
- Xing Y, Mo P, Xiao Y, Zhao O, Zhang Y, Wang F. Post-discharge surveillance and positive virus detection in two medical staff recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19), China, January to February 2020. Euro Surveill. 2020, <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000191>.
- Xu Y, Li X, Zhu B, Xu Y, Li X, Zhu B, et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. Nat Med. 2020, <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-020-0817-4>.
- Yuan J, Kou S, Liang S, Zeng J, Pan Y, Liu L. PCR assays turned positive in 25 discharged COVID-19 patients. Clin Infect Dis. 2020, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa398>.

Z.S. Ulhaq^{a,*}, G.V. Soraya^b y F.A. Fauziah^c

^a Department of Biochemistry, Faculty of Medicine and Health Sciences, Maulana Malik Ibrahim Islamic State University of Malang, Batu, Indonesia

^b Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Hasanuddin University, Makassar, Indonesia

^c Scaling Up Nutrition Secretariat, Ministry of National Development Planning, Indonesia

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: zulhaq@kedokteran.uin-malang.ac.id (Z.S. Ulhaq).

<https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.06.012>

0014-2565/ © 2020 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.

¿Es la enfermedad pulmonar obstructiva crónica un factor protector en la infección por SARS-CoV-2? La importancia del tratamiento broncodilatador



Is chronic obstructive pulmonary disease a protective factor in SARS-CoV-2 infection? The importance of bronchodilator treatment

Sr. Director:

De forma global, los virus juegan un papel importante en las agudizaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva

crónica (EPOC). En una revisión sistemática de infecciones en pacientes con EPOC que precisaban un ingreso hospitalario se observó que el rinovirus, el virus respiratorio sincitial (VRS), y el virus influenza fueron los agentes más prevalentes, seguidos de parainfluenza y coronavirus, este último el más frecuente en las vías respiratorias altas y de predominio en la época invernal¹.

En un estudio realizado en España, el 26% de los pacientes ingresados en las épocas de gripe presentaban la EPOC como comorbilidad². Otros autores han reportado prevalencias algo más bajas, de EPOC en pacientes con gripe (17,3%) y prevalencias aún inferiores de EPOC en pacientes con infección por VRS (7,6%)³. Existen también estudios que han evaluado la presencia de la EPOC como comorbi-