

## Caracterización epidemiológica, clínica y de laboratorio en pacientes positivos persistentes a COVID-19

### *Epidemiological, clinical and laboratory characterization in persistent positive COVID-19 patients*

Yoan Pérez-Ojeda<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0003-2243-1840>

Mildrey Jiménez-López<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0001-5835-9532>

Carlos Jorge Hidalgo-Mesa<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0003-4705-4519>

María Obdulia Benítez-Pérez<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0003-2340-0974>

Juan Carlos Ojeda-Blanco<sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0001-7986-9857>

Lesvy Mendoza-Cabrera<sup>4</sup> <https://orcid.org/0000-0002-9745-5612>

<sup>1</sup> Universidad de Ciencias Médicas de las Fuerzas Armadas Revolucionarias. Hospital Manuel Fajardo Rivero. Servicio Medicina Interna. Santa Clara, Cuba.

<sup>2</sup> Universidad de Ciencias Médicas de las Fuerzas Armadas Revolucionarias. Hospital Manuel Fajardo Rivero. Departamento Docencia. Santa Clara, Cuba.

<sup>3</sup> Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Hospital Materno Mariana Grajales Coello. Servicio Medicina Interna. Santa Clara, Cuba.

<sup>4</sup> Universidad de Ciencias Médicas de las Fuerzas Armadas Revolucionarias. Hospital Militar Dr. Luis Díaz Soto. Servicio Urología y Trasplante renal. La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia (email): [yoanperez@infomed.sld.cu](mailto:yoanperez@infomed.sld.cu)

### RESUMEN

**Introducción:** La COVID-19 es una preocupación mundial, requiere enfoque integral para reducir la transmisión, comenzando por la detección de casos, atención hospitalaria y seguimiento posterior.

**Objetivo:** Caracterizar a pacientes positivos persistentes a COVID-19 en cuanto a epidemiología, clínica y datos de laboratorio.

**Métodos:** Se realizó un estudio descriptivo transversal en 16 pacientes positivos persistentes a SARS-CoV-2 diagnosticados por RCP-TR en hisopado nasofaríngeo, en el Hospital Comandante Manuel Fajardo Rivero de Santa Clara en el período de septiembre 2020 a noviembre 2020.

**Resultados:** Predominó el sexo femenino en un 75 %, el grupo de edad más representativo fue de 40-59 años de edad (68,75 %), el 37,50 % de los casos fueron asintomáticos y el síntoma más frecuente fue la fiebre menor de siete días 31,25 %. Existió linfopenia en el hemograma inicial con media en 27,49, índice neutrófilo leucocitario por encima de tres en cuatro pacientes con una media inicial 3,42. Estadía hospitalaria de 20,75 días de promedio. La mitad no tenía historia de enfermedad conocida, la comorbilidad más frecuente fue la hipertensión arterial 43,75 %. El índice neutrófilo leucocitario por encima de tres en pacientes con comorbilidades, evolutivo para todos menor de tres.

**Conclusiones:** Predominó el sexo femenino, el grupo de edad más representativo fue de 40-59 años, es frecuente que se presenten asintomáticos y la fiebre fue el síntoma más usual. Existió linfopenia en el hemograma inicial. La mitad de los contagiados sin comorbilidades. El índice neutrófilo leucocitario evolutivo fue menor de tres para todos los pacientes.

**DeCS:** COVID-19/epidemiología; SARS-CoV-2; COMORBILIDAD; REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA DE TRANSCRIPTASA INVERSA; ATENCIÓN SECUNDARIA DE SALUD.

---

## ABSTRACT

**Introduction:** COVID-19 is a global concern, it requires a comprehensive approach to reduce transmission, starting with case detection, hospital care and subsequent follow-up.

**Objective:** To characterize persistent COVID-19 positive patients in terms of epidemiology, clinical and laboratory data.

**Methods:** A cross-sectional descriptive study was carried out in 16 persistent SARS-CoV-2 positive patients diagnosed by RT-CPR in nasopharyngeal swab, at Comandante Manuel Fajardo Rivero Hospital of Santa Clara in the period from September 2020 to November 2020.

**Results:** The female sex predominated in 75%, the most representative age group was 40-59 years of age (68.75%), 37.50% of the cases were asymptomatic and the most frequent symptom was fever less than seven days 31.25%. There was lymphopenia in the initial hemogram with an average of 27.49, and a leukocyte neutrophil index above three in 4 patients with an initial average of 3.42. Hospital stay of 20.75 days on average. Half had no history of known disease, the most frequent comorbidity was arterial hypertension 43.75 %. The neutrophil leukocyte index above 3 in patients with comorbidities, evolutionary for all pariente was less than 3.

**Conclusions:** The female sex predominates, the most representative age group is 40-59 years, it is frequent that they present asymptomatic and fever is the most usual symptom. There is lymphopenia on the initial blood count. Half of those infected without comorbidities. The evolutionary leukocyte neutrophil index was less than 3 for all patients.

Recibido: 13/12/022

Aprobado: 20/03/2023

Ronda: 1

---

## INTRODUCCIÓN

Los coronavirus son virus comunes en muchas especies de animales, fundamentalmente murciélagos. Raras veces infectan humanos y cuando lo hacen, se propagan entre ellos a través del contacto con gotas respiratorias de personas infectadas transmitidas al toser, hablar, estornudar o fómites en contacto con las mucosas del receptor. En el síndrome respiratorio agudo grave (SARS) responsable de la epidemia actual de la COVID-19, son los coronavirus que mayor afectación han producido a la especie humana en los últimos años. El SARS-CoV-2 es una preocupación mundial, requiere un enfoque integral para reducir la transmisión rápida, comenzando por la detección de casos, la atención hospitalaria y el tratamiento post-hospitalario.<sup>(1,2)</sup>

Este virus tiene alta transmisibilidad. Según los autores, puede ser detectable en aerosoles por algo más de tres horas y sobre superficies entre 3-72 horas. Estudios informan presencia en sangre y heces, que han sido documentadas como nuevas formas de transmisión. En la actualidad se sabe que el porcentaje de contagios generados por un individuo enfermo es variable, depende de la densidad poblacional de las comunidades y de factores ambientales como el hacinamiento y la contaminación atmosférica.<sup>(3,4)</sup>

El período de incubación habitual es entre cuatro a seis días, aunque puede llegar hasta 14, tiempo utilizado como margen de seguridad en las cuarentenas. Mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RCP-TR) o comúnmente nombrado por sus siglas en inglés (PCR) de *polymerase chain reaction* se ha observado que los infectados presentan en su mayoría una alta carga viral durante los primeros días de iniciar la enfermedad. A inicios del año 2020 se presentaron varios casos de persistencia de PCR en pacientes post COVID-19, lo cual activó alarmas y preocupaciones.<sup>(2)</sup>

Una RCP-TR al SARS-CoV-2 persistente puede ser definido como la replicación viral activa posterior a 14 días de la exposición y posiblemente no refleje una verdadera infección ni una replicación viral activa, solo fragmentos de ácidos nucleicos del virus, por lo que en gran medida se puede nombrar este tipo de pacientes post COVID-19.<sup>(2,3,4,5)</sup>

Estudios revelaron que la mayoría de los pacientes que fueron admitidos nuevamente por mostrar pruebas positivas después del alta y sin existir evidencias epidemiológicas de reinfección, fueron adultos y menores de 60 años, la mayoría presentaron síntomas leves de la enfermedad en

comparación con pacientes que negativizaron los resultados. No existieron diferencias significativas en cuanto a los resultados de laboratorio de hemograma completo, creatinina, ferritina y enzimas hepáticas, sin embargo, todas experimentaron discretos descensos en el segundo ingreso. Otros estudios sugirieron que la terapia antiviral en estos pacientes puede no ser un tratamiento necesario y adoptar un tratamiento personalizado enfocado en los síntomas y signos encontrados.<sup>(1,2,3)</sup>

Se recomienda por las diferentes comisiones de salud en todo el mundo que todos los pacientes dados de alta hagan una cuarentena en sus casas durante 14 días. Diferentes publicaciones indicaron que el rango de días desde la medición de la carga viral ácido ribonucleico (ARN) fue de uno a 21 días, el 28,6 % de los pacientes tuvieron más de 14 días desde el alta con el ARN del SARS-CoV-2 positivo.<sup>(1,4,5)</sup>

El estudio de Wan et al.,<sup>(3)</sup> descubrió que después de 14 días de aislamiento, los pacientes asintomáticos con COVID-19 podrían ser una fuente de transmisión viral y propone un desafío a la autocuarentena. Algunos exámenes de laboratorio como el recuento de leucocitos absoluto, así como los recuentos de linfocitos y polimorfonucleares neutrófilos podrían combinarse con los resultados de RCP-TR como criterio para el alta hospitalaria para asegurar que los pacientes se han recuperado por completo.<sup>(1,2,6)</sup>

El ARN del SARS-CoV-2 puede detectarse a partir de esputo, frotis de garganta, muestras de sangre o hisopos de heces, lavado broncoalveolar; la experticia del médico de asistencia en conjunto con las manifestaciones clínicas y evolución, estudios de laboratorio; pueden decidir el alta clínica.<sup>(7,8,9)</sup>

Finalmente, hoy todavía no hay pruebas sólidas del período contagioso del SARS-CoV-2 y el tamaño de las muestras de los estudios casi siempre es limitado en estos pacientes, existen publicaciones que han caracterizado la presencia prolongada de material genético o diseminación viral persistente, lo que no implica que exista infección activa. Como mecanismo para tal persistencia viral se propone una vía de transporte celular relacionada con la formación y liberación de vesículas extracelulares y exosomas que se mantienen cargados de partículas virales, lo que provoca que este material genético se mantenga oculto durante un periodo de tiempo determinado para luego comenzar a propagarse.<sup>(10,11,12,13)</sup>

Son necesarios estudios adicionales para entender mejor este fenómeno que se muestra heterogéneo en la literatura para reducir la tasa de reingresos, contagios y persistencia del ARN viral.<sup>(6,14,15)</sup>

## MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo transversal en pacientes positivos persistentes a SARS-CoV-2 diagnosticados por PCR en hisopado nasofaríngeo, en el Hospital Comandante Manuel Fajardo Rivero de Santa Clara en el período de septiembre 2020 a noviembre 2020.

La muestra no probabilística la conformaron 16 pacientes positivos persistentes a COVID-19 diagnosticados con el uso de la reacción en cadena polimerasa en tiempo real (RCP-TR) para virus SARS-CoV-2. Recibieron tratamiento de acuerdo al protocolo institucional. Se realizó PCR el día 14 de estadía hospitalaria para diagnóstico de positivos persistentes.

Los métodos estadísticos empleados incluyeron análisis porcentual, frecuencias absolutas y porcentuales. Las variables empleadas se clasificaron de la siguiente forma:

- Epidemiológicas: grupos de edades, género, color de la piel.
- Clínicas: estadía hospitalaria (EH) con RCP-TR positiva, comorbilidades, tratamiento médico empleado, necesidad de tratamiento en salas de cuidados intensivos.
- Laboratorio: leucograma conteo global inicial 1 y evolutiva 2, conteo absoluto de polimorfos nucleares neutrófilos inicial 1 y evolutiva 2, linfocito inicial 1 y evolutiva 2, índice neutrófilo/linfocitario (INL) inicial (INL1) y evolutivo (INL2), velocidad de sedimentación globular (VSG) inicial (VSG 1) y evolutivo (VSG 2), Proteína C reactiva inicial 1 y evolutiva 2. En todos los casos inicial 1 en el momento del ingreso y evolutivo 2 antes del alta.
- Tratamiento: dosis total de Heberferón (número de dosis), Itolizumab (número de dosis) y plasma de convalecientes (número de dosis).

Fueron respetados los principios de la declaración de Helsinki,<sup>(16)</sup> de estudios en humanos. No hubo discriminación hacia los participantes por condición alguna. No se aprovechó de ninguna forma de sujetos vulnerables. Fue respetada la privacidad de datos personales. Se contó con el consentimiento informado de los pacientes previos al uso de medicamentos y plasma de convalecientes declarados en el protocolo de tratamiento institucional. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación del Hospital Manuel Fajardo Rivero de la ciudad de Santa Clara. Se mantuvo el protocolo hospitalario de transfusiones y uso de hemoderivados.

## RESULTADOS

La tabla 1 mostró la distribución de pacientes en cuanto al sexo y grupos de edad, hubo 12 féminas para un 75 % y cuatro hombres (25 %), con una relación 3/1, predominaron los pacientes de 40-59 años de edad para un 68,75 % del total y el menor número estuvo en pacientes menores de 40 años (12,50 %) (Tabla 1).

Tabla 1 Distribución de pacientes positivos persistentes a SARS-CoV-2 en cuanto a edad y sexo

| Sexo       | Grupo de edades |       |               |       |              |       | Total<br>N=16 |     |
|------------|-----------------|-------|---------------|-------|--------------|-------|---------------|-----|
|            | ≤40<br>n= 2     |       | 40-59<br>n=11 |       | 60-79<br>n=3 |       | No.           | %   |
|            | No.             | %     | No.           | %     | No.          | %     |               |     |
| Masculino  | 0               | 0     | 2             | 18,18 | 2            | 66,67 | 4             | 25  |
| Femenino   | 2               | 100   | 9             | 81,82 | 1            | 33,33 | 12            | 75  |
| Total N=16 | 2               | 12,50 | 11            | 68,75 | 3            | 18,75 | 16            | 100 |

Fuente: Historias clínicas.

Según las características individuales de pacientes positivos persistentes a SARS-CoV-2, color de la piel, comorbilidades, estadía hospitalaria, tratamiento y necesidad de cuidados intensivos. De 16 pacientes cuatro tenían el color de la piel no blanca, la mitad de los pacientes sin comorbilidades, todos recibieron tratamiento con Interferón alpha 2B, heparina sódica y antirretroviral (kaletra), con número de dosis diferentes para cada uno lo cual estuvo en relación con la estadía hospitalaria, solo uno recibió tratamiento con anticuerpo monoclonal Itolizumab el cual presentó una forma grave de la enfermedad y precisó ingreso en la unidad de terapia intensiva (UTI). Solo un paciente con antecedentes de cáncer y en remisión en el momento del diagnóstico (Tabla 2).

Tabla 2 Características individuales de pacientes positivos persistentes a SARS-CoV-2, color de la piel, comorbilidades, estadía hospitalaria (EH), tratamiento y necesidad de cuidados intensivos

| Caso | Edad | sexo | Color de piel | Comorbilidades                       | EH | Tratamiento   | Servicio UTI |
|------|------|------|---------------|--------------------------------------|----|---|--------------|
| 1    | 73   | M    | Blanco        | HTA                                  | 23 | Plasma de convalciente (2 dosis), Interferón alpha 2B (10 dosis), heparina sódica, kaletra.   | No           |
| 2    | 43   | F    | Blanco        | -                                    | 21 | Plasma de convalciente (1 dosis), Interferón alpha 2B (10 dosis), heparina sódica, kaletra.   | No           |
| 3    | 46   | M    | Blanco        | -                                    | 19 | Interferón alpha 2B (8 dosis), heparina sódica, kaletra. Ceftriaxona, azitromicina  | No           |
| 4    | 52   | F    | Blanco        | -                                    | 34 | Plasma de convalciente (2 dosis), Interferón alpha 2B (12 dosis), heparina sódica, kaletra.   | No           |
| 5    | 38   | F    | No Blanco     | -                                    | 20 | Interferón alpha 2B (9 dosis), heparina sódica, kaletra.  | No           |
| 6    | 55   | F    | No Blanco     | -                                    | 20 | Plasma de convalciente (1 dosis), Interferón alpha 2B (8 dosis), heparina sódica, kaletra.  | No           |
| 7    | 45   | F    | Blanco        | HTA                                  | 18 | Interferón alpha 2B (8 dosis), heparina sódica, kaletra.  | No           |
| 8    | 51   | F    | No Blanco     | HTA                                  | 18 | Interferón alpha 2B (7 dosis), heparina sódica, kaletra.  | No           |
| 9    | 48   | F    | Blanco        | -                                    | 18 | Interferón alpha 2B (7 dosis), heparina sódica, kaletra.  | No           |
| 10   | 46   | M    | Blanco        | -                                    | 18 | Interferón alpha 2B (7 dosis), heparina sódica, kaletra.  | No           |
| 11   | 22   | F    | Blanco        | -                                    | 18 | Interferón alpha 2B (7 dosis), heparina sódica, kaletra.  | No           |
| 12   | 56   | F    | Blanco        | Epilepsia, HTA                       | 18 | Interferón alpha 2B (7 dosis), heparina sódica, kaletra.  | No           |
| 13   | 41   | F    | Blanco        | HTA, DM <sub>2</sub>                 | 27 | Plasma de convalciente (1 dosis), Interferón alpha 2B (13 dosis), heparina sódica, kaletra. Ceftriaxona, azitromicina, Itolizumab (2 dosis) | Si           |
| 14   | 69   | M    | Blanco        | Operado cáncer laringe               | 29 | Plasma de convalciente (2 dosis), Interferón alpha 2B (10 dosis), heparina sódica, kaletra.   | No           |
| 15   | 43   | F    | Blanco        | EPOC, HTA                            | 16 | Plasma de convalciente (1 dosis), Interferón alpha 2B (10 dosis), heparina sódica, kaletra. Ceftriaxona, azitromicina.                      | No           |
| 16   | 63   | F    | No Blanco     | HTA, Hipotiroidismo, DM <sub>2</sub> | 15 | Plasma de convalciente (1 dosis), Interferón alpha 2B (6 dosis), heparina sódica, kaletra. Ceftriaxona, azitromicina.                       | No           |

Fuente: Historias clínicas.

En cuanto a las manifestaciones clínicas de pacientes positivos persistentes a SARS-CoV-2, predominaron los casos asintomáticos 6 para un 37,50 % y la fiebre menor de siete días en el 31,25 % de los casos. La cefalea se reportó en tres pacientes para un 18,75 %. Los síntomas menos representativos

fueron la rinorrea y las diarreas con un caso cada uno. Solo dos pacientes refirieron falta de aire. El trastorno del gusto y olfato en dos pacientes y al inicio de los síntomas al igual que la tos seca. Solo un paciente requirió ingreso en UTI (Tabla 3).

Tabla 3 Manifestaciones clínicas de pacientes positivos persistentes a SARS-CoV-2

| Manifestaciones clínicas     | Total N=16 |       |
|------------------------------|------------|-------|
|                              | No.        | %     |
| Asintomáticos                | 6          | 37,50 |
| Fiebre < 7 días              | 5          | 31,25 |
| Rinorrea                     | 1          | 6,25  |
| Tos seca                     | 2          | 12,50 |
| Falta de aire                | 2          | 12,50 |
| Cefalea                      | 3          | 18,75 |
| Diarreas                     | 1          | 6,25  |
| Trastorno del gusto y olfato | 2          | 12,50 |

Fuente: Historias clínicas.

La tabla 4 evidenció las medidas de dispersión y tendencia central. La edad tiene una media de 49,44, con rango de 51, la estadía hospitalaria muestra una media de 20,75 días y mediana de 18,50. Entre el leucograma inicial 1 y el evolutivo 2 no existieron diferencias importantes en la media y la mediana, sin embargo, el rango de la inicial fue de 8,20 y evolutivo de 4,80; el conteo de PMN neutrófilos, inicial y evolutivo muestra incremento en el inicial, media de 63,04, mediana 57,90, varianza de 146,93 y el rango 38,3 en comparación con el evolutivo con media en 52,59, mediana en 55,55, varianza de 122,81 y rango de 43; existió linfopenia inicial y en el examen antes del egreso se normalizó. El INL 1 los valores menores en comparación con el resultado antes del alta con media inicial de 3,42 y evolutiva de 1,62. Con igual comportamiento la VSG y la proteína C reactiva en cuanto a parámetros iniciales y evolutivos (Tabla 4).

Tabla 4 Medidas de dispersión y tendencia central de variables demográficas, clínicas y de laboratorio en pacientes positivos persistentes a SARS-CoV-2

| Variables                       | Medidas de dispersión y tendencia central |         |          |       |
|---------------------------------|---|---------|----------|-------|
|                                 | Media                                     | Mediana | Varianza | Rango |
| Edad                            | 49,44                                     | 47      | 152,52   | 51    |
| Estadía hospitalaria            | 20,75                                     | 18,50   | 26,20    | 19    |
| Leucograma inicial 1            | 5,67                                      | 4,70    | 5,59     | 8,20  |
| PMN neutrófilos 1               | 63,04                                     | 57,90   | 146,93   | 38,30 |
| Linfocitos 1                    | 27,49                                     | 28,55   | 129,04   | 37,30 |
| INL 1                           | 3,42                                      | 2,13    | 10,44    | 9,96  |
| Leucograma evolutivo 2          | 5,28                                      | 5,25    | 1,64     | 4,80  |
| PMN neutrófilos 2               | 52,59                                     | 55,55   | 122,81   | 43    |
| Linfocitos 2                    | 36,38                                     | 37,90   | 74,22    | 34,40 |
| INL 2                           | 1,62                                      | 1,50    | ,324     | 2,36  |
| VSG inicial 1                   | 37,18                                     | 21      | 1274,82  | 123   |
| VSG evolutiva 2                 | 21,68                                     | 10      | 844,09   | 115   |
| Proteína C reactiva inicial 1   | 29,75                                     | 14,50   | 877,53   | 91    |
| Proteína C reactiva evolutiva 2 | 16,75                                     | 8       | 450,33   | 76    |
| Dosis heberferón                | 8,68                                      | 8       | 3,96     | 7     |

Fuente: Historias clínicas.

La tabla 5 mostró la distribución de pacientes positivos persistentes a SARS-CoV-2 de acuerdo a los antecedentes patológicos personales y grupos de edades. En menores de 40 años no hubo comorbilidades en los dos pacientes que pertenecen a este grupo, hubo siete pacientes con antecedentes de HTA (43,75 %) y dos diabéticos (12,50 %), el hipotiroidismo, el cáncer, la epilepsia y la EPOC aparecen como antecedente en un caso cada uno para 6,25 %, todos en pacientes de grupos de edades de 40-59 y de 60-79 años de edad (Tabla 5).

Tabla 5 Distribución de pacientes positivos persistentes a SARS-CoV-2 de acuerdo a los antecedentes patológicos personales y grupos de edades

| Antecedentes patológicos personales | Grupos de edades |   |               |       |              |       | Total N=16 |       |
|-------------------------------------|------------------|---|---------------|-------|--------------|-------|------------|-------|
|                                     | ≤40<br>n= 2      |   | 40-59<br>n=11 |       | 60-79<br>n=3 |       |            |       |
|                                     | No               | % | No            | %     | No           | %     | No         | %     |
| DM                                  | 0                | 0 | 1             | 9,09  | 1            | 33,33 | 2          | 12,50 |
| HTA                                 | 0                | 0 | 5             | 45,45 | 2            | 66,67 | 7          | 43,75 |
| Hipotiroidismo                      | 0                | 0 | 0             | 0     | 1            | 33,33 | 1          | 6,25  |
| Cáncer                              | 0                | 0 | 0             | 0     | 1            | 33,33 | 1          | 6,25  |
| Epilepsia                           | 0                | 0 | 1             | 9,09  | 0            | 0     | 1          | 6,25  |
| EPOC                                | 0                | 0 | 1             | 9,09  | 0            | 0     | 1          | 6,25  |

Fuente: Historias clínicas.

HTA: Hipertensión arterial.

DM1 o DM2: Diabetes Mellitus tipo 1 o tipo 2.

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

En la tabla 6 se observó la asociación del INL en pacientes positivos persistentes a SARS-CoV-2 y número de comorbilidades, el inicial por encima de tres solo estuvo presente en pacientes con comorbilidades, 4 en total para un 25 %, en los 12 enfermos restantes (75 %) el valor estuvo por debajo de 3,8 de ellos sin comorbilidades. El INL2 evolutivo para todos los casos por debajo de tres (Tabla 6).

Tabla 6 Asociación del índice neutrófilo leucocitario inicial y evolutivo en pacientes positivos persistentes a SARS-CoV-2 y número de comorbilidades

| INL               | Número de comorbilidades |   |             |   |            |   |               |   | Total N=16 |    |     |
|-------------------|--------------------------|---|-------------|---|------------|---|---------------|---|------------|----|-----|
|                   | Ninguna<br>n=8           |   | Una<br>n= 4 |   | Dos<br>n=3 |   | ≥ de 3<br>n=1 |   |            |    |     |
|                   | No.                      | % | No.         | % | No.        | % | No.           | % | No.        | %  |     |
| INL 1<br>inicial  | <3                       | 8 | 100         | 3 | 75         | 1 | 25            | 0 | 0          | 12 | 75  |
|                   | ≥3                       | 0 | 0           | 1 | 25         | 2 | 75            | 1 | 100        | 4  | 25  |
| INL2<br>evolutivo | <3                       | 8 | 100         | 4 | 100        | 3 | 100           | 1 | 100        | 16 | 100 |
|                   | ≥3                       | 0 | 0           | 0 | 0          | 0 | 0             | 0 | 0          | 0  | 0   |

Fuente: Historias clínicas.

## DISCUSIÓN

En la publicación de Li et al.,<sup>(8)</sup> en la *International Journal of Medicine. Prolonged persistence of SARS-CoV-2 in the upper respiratory tract of asymptomatic infected individuals*, de 44 pacientes estudiados asintomáticos positivos persistentes a SARS-CoV-2, 35 fueron del sexo masculino y solo nueve del femenino lo cual contrasta con el estudio donde predominó el sexo femenino. La media de la persistencia del virus en el tracto respiratorio superior fue de 8,87 días y en uno de cada cuatro pacientes la persistencia viral fue mayor de 14 días el máximo alcanzado en un enfermo fue de 25 días. La media de la edad fue de 56,4 años, un poco mayor en relación a los individuos analizados en el estudio.

El estudio de Cento et al.,<sup>(9)</sup> mostró que los frotis de garganta positivo para el ARN del SARS-CoV-2 podría extenderse más de dos semanas después del alta. La edad media de los 19 pacientes fue de



48 años lo cual se corresponde con la investigación, de estos siete fueron mujeres, 12 eran hombres y cuatro presentaron síntomas de enfermedad grave.

Se ha demostrado una persistencia más prolongada del virus en casos graves de la enfermedad en comparación con COVID-19 leve, aunque en varios estudios no se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la persistencia del virus basado en el estado sintomático. Con una duración media de persistencia del virus de 9,18 días después del alta entre todos los individuos infectados.<sup>(9,10,11)</sup>

En el estudio de Jianghong et al.,<sup>(2)</sup> las edades que predominaron fueron por debajo de los 50 años de edad, los pacientes mostraban signos de enfermedad leve y más del 50 % asintomáticos, el estudio tiene valores similares, aunque un paciente presentó manifestaciones graves de la enfermedad y precisó tratamiento en sala de cuidados intensivos, el resto no mostraron síntomas de enfermedad progresiva.

En publicación de Gombar et al.,<sup>(11)</sup> *Positive RT-PCR Test Results in Patients Recovered From COVID-19* con cuatro pacientes, tres de ellos presentaron fiebre, tos o ambos ocurrieron al inicio, uno inicialmente asintomático. La presentación de la enfermedad fue leve en todos los casos.

Según Peng et al.,<sup>(12)</sup> el tiempo transcurrido desde la primera prueba positiva hasta la prueba de seguimiento fue de 18,5 y la media para que un paciente pase a negativo fue de 23 días. Predominaron los casos asintomáticos y la media del inicio de los síntomas fue de 6,1 días del contagio. Predominó la fiebre menor de siete días como síntoma fundamental y la tos seca, no se reportaron casos graves.

En el estudio Jianghong et al.,<sup>(2)</sup> los pacientes no mostraron síntomas clínicos obvios de enfermedad progresiva. Los 38 enfermos PR fueron readmitidos en el hospital para más observación médica, mostró que presentaron fiebre solo al inicio de la enfermedad y un pequeño número de los pacientes informaron tos leve y opresión en el pecho, que se observaron previamente y no aumentaron en gravedad. Todos los pacientes en estudios de laboratorio evolutivos presentaron INL, ferritina, proteína C reactiva y dímero D dentro del rango normal.<sup>(5,17)</sup>

En la investigación se realizaron estudios de laboratorio en pacientes positivos a la enfermedad y con evolución variable con respecto al tiempo de negativización del RNA viral, se utilizó el INL que es el cociente entre el número absoluto de neutrófilos y el número absoluto de linfocitos. En 53 casos (40 %) se observó un INL  $\geq 3$ , se asoció al desarrollo de COVID-19 grave aparte de la edad y de la presencia de hipertensión. Todos los pacientes con INL por encima de tres presentaban al menos una comorbilidad y más de la mitad con dos o tres, las enfermedades asociadas con más frecuencia estaban la HTA, DM<sub>2</sub> y cardiopatía isquémica. Se emplearon otros métodos de laboratorio como la proteína C reactiva, la cual estuvo elevada en todos los casos graves y en pacientes con agregación de

comorbilidades; otros estudios que se realizaron no se pudieron realizar en el estudio como la ferritina y dímero D.

Otros estudios en positivos persistentes a la enfermedad muestran por lo general pacientes asintomáticos o síntomas leves, las comorbilidades más asociadas fueron la HTA, asma bronquial, cardiopatía isquémica y DM<sub>2</sub>. La agregación de estos fue elevada en los casos que desarrollaron síntomas moderados.<sup>(2,13,14)</sup>

En la publicación de Guan et al.,<sup>(18)</sup> al inicio de la pandemia mostró que los síntomas más significativos fueron la fiebre y la tos seca, la diarrea fue una manifestación poco frecuente, 2,9 % de los enfermos presentaron una enfermedad severa. En los datos de laboratorio la linfopenia estuvo presente en el 83,2 %, proteína C reactiva elevada 60,7 % del total en el momento del ingreso, el 23,7 % del total presentaba alguna comorbilidad.<sup>(19,20,21,22)</sup>

En el estudio las comorbilidades más frecuentes fueron la HTA, DM<sub>2</sub> y la cardiopatía isquémica. El tiempo máximo de persistencia del RNA viral detectable por hisopado nasofaríngeo fue entre 20 y 37 días, predominaron los sujetos asintomáticos y los síntomas más frecuentes fueron la fiebre, síntomas respiratorios altos y la tos seca, las manifestaciones gastrointestinales y cutáneas fueron menos representativas. La asociación de comorbilidades fue frecuente en los grupos de pacientes mayores de 50 años y con historia de enfermedades previas. El INL del ingreso mostraba valores por encima de tres en pacientes con enfermedad moderada o grave y en mayores de 60 con comorbilidades asociadas.

## CONCLUSIONES

Predominó el sexo femenino, el grupo de edad más representativo fue de 40-59 años, resultó frecuente que se presenten asintomáticos y la fiebre como el síntoma más usual. Existió linfopenia en el hemograma inicial. La mitad de los contagiados no presentaban comorbilidades y el índice neutrófilo leucocitario evolutivo fue menor de tres para todos los pacientes en la investigación realizada.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pan L, Wang R, Yu N, Hu C, Yan J, Zang X, et al. Clinical characteristics of re-hospitalized COVID-19 patients with recurrent positive SARS-CoV-2 RNA: a retrospective study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2021 [citado 06 Sep 2021];40(6):1245-52. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7808928/>
2. Jianghong A, Xuejiao L, Tongyang X, Shen Q, Jing Y, Haocheng Y et al. Clinical characteristics of recovered COVID-19 patients with re-detectable positive RNA test. *Ann Transl Med* [Internet]. <http://revistaamc.sld.cu/>

- [citado 06 Sept 2021];8(17):1084-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33145303/>
3. Wan R, Mao ZQ, He LY, Hu YC, Chen W. Evidence from two cases of asymptomatic infection with SARS-CoV-2: Are 14 days of isolation sufficient?. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2020 Jun [citado 06 Sep 2021];95:174-5. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1201971220301739>
4. Ulhaq ZS, Soraya GV, Fauziah FA. Test ARN para SARS-CoV-2 positivos recurrentes en pacientes recuperados y dados de alta hospitalaria. *Rev Clin Esp* [Internet]. 2020 Nov [citado 06 Sep 2021];220(8):524-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7342044/>
5. Basbus L, Lapidus MI, Martingano I, Puga MC, Pollán J. Índice neutrófilo-linfocito como factor pronóstico de COVID-19. *MEDICINA* [Internet]. 2020 [citado 06 sept 2021];80(Suppl 3):31-6. Disponible en: <https://www.medicinabuenaosaires.com/revistas/vol80-20/s3/31.pdf>
6. Díaz-Rodríguez YL, Quintana-López LA. SARS-CoV-2, ¿reinfección o diseminación viral persistente? *Rev cuban invest bioméd* [Internet]. 2021 [citado 06 Sep 2021];40(1). Disponible en: <https://revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/1156/947>
7. Saurabh S, Kumar R, Gupta MK, Bhardwaj P, Nag VL, Garg MK, et al. Prolonged persistence of SARS-CoV-2 in the upper respiratory tract of asymptomatic infected individuals. *QJM* [Internet]. 2020 Ago [citado 06 Sep 2021];113(8):556–60. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7337859/>
8. Li J, Wei X, Tian W, Zou J, Wang Y, Xue W, et al. Clinical features of discharged COVID-19 patients with an extended SARSCoV-2 RNA positive signal in respiratory samples. *Virus Res* [Internet]. 2020 Sep [citado 06 Sep 2021];286:198047. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7833058/>
9. Cento V, Colagrossi L, Nava A, Lamberti A, Senatore S, Travi G, et al. Persistent positivity and fluctuations of SARS-CoV-2 RNA in clinically recovered COVID-19 patients. *J Infect* [Internet]. 2020 Sep [citado 06 Sep 2021];81(3):e90-e92. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7836522/>
10. Lan L, Xu D, Ye G, Xia G, Wang S, Li Y, et al. Positive RT-PCR Test Results in Patients Recovered From COVID-19. *JAMA* [Internet]. 2020 Abr [citado 06 Sep 2021];323(15):1502-3. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32105304/>
11. Gombar S, Chang M, Hogan CA, Zehnder J, Boyd S, Pinsky BA, et al. Persistent detection of SARS-CoV-2 RNA in patients and healthcare workers with COVID-19. *J Clin Virol* [Internet]. 2020 Ago [citado 06 Sep 2021];129:104477. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32505778/>
12. Peng J, Wang M, Zhang M, Lu E. Seven discharged patients turning positive again for SARS-CoV-2 on quantitative RT-PCR. *Am J Infect Control* [Internet]. 2020 Jun [citado 06 Sep 2021];48(6):725-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7151314/>  
<http://revistaamc.sld.cu/>

13. Yahav D, Yelin D, Eckerle I, Eberhardt C, Wang J, Cao B, et al. Definitions for coronavirus disease 2019 reinfection, relapse and PCR re-positivity. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2021 Mar [citado 06 Sep 2021];27(3):315-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7718119/>
14. Ikegami S, Benirschke R, Flanagan T, Tanna N, Klein T, Elue R, et al. Persistence of SARS-CoV-2 nasopharyngeal swab PCR positivity in COVID-19 convalescent plasma donors. *Transfusion* [Internet]. 2020 Dic [citado 06 Sep 2021];60(12):2962-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7461313/>
15. Osman S, Al Daajani MM, Alsaahfi AJ. Re-positive coronavirus disease 2019 PCR test: could it be a reinfection? *New Microbes New Infect* [Internet]. 2020 Sep [citado 06 Sep 2021];37:100748. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7439804/>
16. Barrios Osuna I, Anido Escobar V, Morera Pérez M. Declaración de Helsinki: cambios y exégesis. *Rev cuba salud pública* [Internet]. 2016 [citado 06 Sep 2021];42(1). Disponible en: <https://revsaludpublica.sld.cu/index.php/spu/article/view/597/491>
17. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *J Emerg Med* [Internet]. 2020 Abr [citado 06 Sep 2021];58(4):711-2. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7266766/>
18. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-20. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
19. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu G, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet* [Internet]. 2020 [citado 06 Sep 2021];395:1054-62. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30566-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30566-3/fulltext)
20. Ghinai I, McPherson TD, Hunter JC, Kirking HL, Christiansen D, Joshi K, et al. First known person-to-person transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in the USA. *Lancet* [Internet]. 2020 Abr [citado 06 Sep 2021];395(10230):1137-44. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7158585/>
21. Sun K, Chen J, Viboud C. Early epidemiological analysis of the coronavirus disease 2019 outbreak based on crowdsourced data: a population-level observational study. *Lancet* [Internet]. 2020 Feb [citado 06 Sep 2021];2(4):e201-08. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/landig/article/PIIS2589-7500\(20\)30026-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/landig/article/PIIS2589-7500(20)30026-1/fulltext)
22. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential. Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System A Review. *JAMA Cardiol* [Internet]. 2020 Jul [citado 06 Sep 2021];15(7):831-40. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32219363/>

## CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflictos de intereses.

## DECLARACIÓN DE AUTORÍA

Yoan Pérez-Ojeda (Conceptualización. Curación de datos. Adquisición de fondos. Administración de proyectos. Investigación. Metodología. Recursos. Supervisión. Visualización. Redacción del borrador original. Redacción – revisión y edición).

Mildrey Jiménez-López (Conceptualización. Curación de datos. Análisis formal. Administración de proyectos. Investigación. Metodología. *Software*. Supervisión. Validación. Visualización. Redacción del borrador original).

Carlos Jorge Hidalgo-Mesa (Análisis formal. Metodología).

María Obdulia Benítez-Pérez (Análisis formal. Administración de proyectos. Investigación. Metodología. Supervisión. Validación. Visualización. Redacción del borrador original. Redacción – revisión y edición).

Juan Carlos Ojeda-Blanco (Recursos. Supervisión).

Lesvy Mendoza-Cabrera (Recursos. Validación).