

Duración de la infectividad del SARS-CoV-2: ¿Cuándo es seguro suspender el aislamiento?

Oxford University Press, Clinical Infectious Diseases, para IDSA, Pre-impresión, 25 de agosto 2020.

Chanu Rhee MD, MPH^{1,2,3}, Sanjat Kanjilal^{1,2}, Meghan Baker MD, ScD^{1,2,3}, Michael Klompas MD, MPH^{1,2,3}

1. Department of Population Medicine, Harvard Medical School / Harvard Pilgrim Health Care Institute, Boston, MA
2. Division of Infectious Diseases, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA
3. Infection Control Department, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA

Correspondencia al autor:

Chanu Rhee, MD, MPH (crhee@bwh.harvard.edu)
Department of Population Medicine
Harvard Medical School and Harvard Pilgrim Health Care Institute
401 Park Drive, Suite 401
Boston, MA 02215
Phone: 617-509-9987, Fax: 617-859-8112

Resumen: Esta revisión resume la evidencia actual con respecto a la duración de la infectividad del SARS-CoV-2 y cómo esto ha aportado datos para la evolución de las recomendaciones de salud pública sobre cuándo es seguro suspender las precauciones de aislamiento.

RESUMEN

La definición de la duración de la infectividad del SARS-CoV-2 tiene importantes implicancias para la salud pública y la práctica de control de infecciones en los centros de salud. Al comienzo de la pandemia, la mayoría de los hospitales requirieron dos pruebas de RT-PCR negativas antes de interrumpir el aislamiento en pacientes con Covid-19. Sin embargo, muchos pacientes tienen pruebas de RT-PCR persistentemente positivas durante semanas o meses después de la recuperación clínica y varios estudios ahora indican que las RT-PCR persistentemente positivas generalmente no reflejan virus con capacidad de replicación. El SARS-CoV-2 parece ser más contagioso en el momento de la aparición de los síntomas y la infectividad disminuye rápidamente a partir de entonces hasta casi cero después de aproximadamente 10 días, en pacientes leves a moderados y 15 días en pacientes graves, críticos e inmunodeprimidos. El intervalo más largo asociado con el virus competente en replicación hasta ahora es de 20 días desde el inicio de los síntomas. Esta revisión resume la evidencia hasta la fecha sobre la duración de la infectividad del SARS-CoV-2 y cómo esto ha aportado datos para la evolución de las recomendaciones de salud pública sobre cuándo es seguro suspender las precauciones de aislamiento.

Palabras llave: SARS-CoV-2; COVID-19; Precauciones basadas en la transmisión; Aislamiento

MANUSCRITO

El SARS-CoV-2, el virus que causa el Covid-19, ha infectado a millones de personas en todo el mundo. Comprender la duración de la infectividad del SARS-CoV-2 tiene importantes implicancias para la salud pública y los esfuerzos de control de infecciones. Al liberar prematuramente a los pacientes del aislamiento se corre el riesgo de alimentar la transmisión. Sin embargo, prolongar innecesariamente el aislamiento es frustrante para los pacientes, consume equipos de protección personal, puede retrasar los procedimientos y otros cuidados médicos, bloquea las escasas salas de aislamiento respiratorio, separa a los pacientes del apoyo social y puede impedir el alta. Las políticas que permiten un regreso al trabajo oportuno pero seguro para los trabajadores de la salud infectados también son críticas, particularmente en los hospitales que enfrentan escasez de personal. Además, las pruebas repetidas de RT-PCR para el aclaramiento de la eliminación viral consumen los suministros de los test y los hisopados nasofaríngeos repetidos pueden causar molestias no triviales.

En este artículo, revisamos el conocimiento actual sobre la duración de la transmisibilidad del SARS-CoV-2 y cómo esto ha aportado información para la evolución de las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y del Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos.

Período de incubación y pico de carga viral

El período medio de incubación para el SARS-CoV-2 es de 5 días, con un rango intercuartílico de 2 a 7 días. [1,2] Aproximadamente el 98% de las personas infectadas que desarrollan síntomas lo hacen dentro de los 12 días. [3] Los niveles de ARN viral son detectables en el tracto respiratorio 2-3 días antes de que aparezcan los síntomas, alcanzan un pico al inicio de los síntomas y disminuyen durante los siguientes 7-8 días en la mayoría de los pacientes. [4-8] La capacidad de asintomáticos y pre-sintomáticos de transmitir el virus antes de la aparición de los síntomas está bien documentada. [9-13] El SARS-CoV-2 parece tener una dinámica de transmisión similar a la influenza, que también es contagiosa antes y varios días después de la aparición de los síntomas.

Duración de la positividad de la PCR

Al comienzo de la pandemia, la OMS y el CDC recomendaron un aclaramiento basado en pruebas, con al menos dos pruebas de RT-PCR negativas para pacientes con Covid-19. Sin embargo, esta estrategia puede conducir a un aislamiento prolongado, ya que algunos pacientes tienen pruebas de RT-PCR positivas durante semanas, si no meses. [17-23] Los pacientes más enfermos tienden a tener ARN detectable durante períodos más prolongados, pero la positividad prolongada de la PCR también ocurre en individuos asintomáticos y con enfermedades leves. [6, 8, 24-29] La duración de la positividad de la PCR parece ser más prolongada en las muestras del tracto respiratorio inferior que en el tracto respiratorio superior, así como en las muestras de heces. [27, 30-33] Además, algunos pacientes que se recuperan de Covid-19, tienen dos pruebas negativas y luego dan positivo nuevamente incluso en ausencia de nuevos síntomas. [34, 35]

Interpretación de los resultados de la prueba de PCR: umbrales de ciclo y cantidad de ácido nucleico

Si bien las pruebas de PCR se informan como un resultado binario, el valor del umbral de ciclo (Ct), que es el número de ciclos de PCR necesarios para que la fluorescencia de la muestra supere un umbral predefinido, proporciona información útil adicional. El valor de Ct está inversamente relacionado con la cantidad de ácido nucleico presente en la muestra, de modo que cada aumento en el valor de Ct de ~ 3.3 corresponde a una reducción de 10 veces en la cantidad de ácido nucleico. [36] La mayoría de los ensayos de PCR de SARS-CoV-2 utilizan un valor de corte de Ct de <40 para la positividad. Los pacientes en las primeras etapas de la infección suelen tener valores de Ct de 20 a 30 o menos. [37] Los valores de Ct tienden a aumentar a partir de entonces, reflejando cantidades progresivamente menores de ARN viral a medida que la respuesta inmune elimina la infección.

Los valores de Ct deben interpretarse con cautela ya que no reflejan una carga viral real, lo que requiere la estandarización mediante curvas de referencia. Como tales, estas no son directamente comparables entre ensayos. [38] Además, las diferencias en la calidad de la recolección de muestras y las condiciones de reacción pueden introducir más variaciones. [39, 40] Esta imprecisión en las pruebas de PCR es más evidente cuando la cantidad de ácido nucleico viral en el sitio de muestreo se acerca al límite de detección del ensayo y es la razón más común por la que algunos pacientes alternan entre dar negativo y dar positivo. Por último, solo los ensayos de PCR en tiempo real tradicionales producen un valor Ct; los ensayos que utilizan amplificación isotérmica no producen un valor Ct y los ensayos de PCR anidados (nested PCR), no están diseñados para una interpretación cuantitativa. [41]

Evaluación de la duración de la infectividad mediante cultivo celular

Ahora está claro que la detección persistente de ARN no se traduce necesariamente en un virus viable que pueda infectar a otros. Los fragmentos de ARN subgenómico se asocian estrechamente con vesículas intracelulares que las protegen de la degradación por las enzimas del huésped, lo que puede explicar por qué las pruebas de PCR son persistentemente positivas en muchos pacientes. [42] La capacidad del SARS-CoV-2 para replicarse en cultivos celulares es lo que mejor demuestra la infectividad. En un estudio en hámsters, por ejemplo, la transmisibilidad del SARS-CoV-2 se correlacionó con la detección de virus infectante por cultivo, no solo por la positividad de RT-PCR. [43] No se puede descartar la posibilidad de transmisión humana a pesar de que el virus no es cultivable, ya que ningún estudio ha intentado vincular la presencia de virus cultivables directamente con la infectividad en humanos. Sin embargo, un creciente cuerpo de evidencia sugiere que el tiempo desde el inicio de los síntomas y la Ct, ambos, son parámetros útiles para inferir la infectividad. En particular, el cultivo viral del SARS-CoV-2 no se utiliza en la práctica habitual, ya que solo lo pueden realizar laboratorios especializados que pueden cumplir con los estándares mínimos de bioseguridad.

La **Tabla 1** resume la evidencia de que las PCR de ARN de SARS-CoV-2 persistentemente positivas se deben a “desechos” virales residuales más que a virus con capacidad de replicación. El primer estudio que hizo esta sugerencia fue un análisis de 9 pacientes hospitalizados con enfermedad

leve a moderada. [6] El ARN fue detectable por PCR durante semanas después del inicio de los síntomas en algunos pacientes; sin embargo, el virus solo se aisló por cultivo durante la primera semana de síntomas y no pudo cultivarse de ninguna muestra tomada > 8 días después del inicio de los síntomas.

Asimismo, el CDC de Estados Unidos informó que no ha podido aislar el virus con capacidad de replicación en cultivo de pacientes > 9 días desde el inicio de los síntomas. [44] Estos datos se generaron a partir de pacientes adultos que abarcan distintas edades y gravedad de la enfermedad, aunque el CDC no especificó el número de pacientes en su análisis. Los intentos de cultivar virus a partir de muestras de las vías respiratorias superiores no tuvieron éxito cuando los valores de PCR Ct fueron superiores a 35 (es decir, un rango bajo pero detectable de ácido nucleico viral). Los valores de Ct de las muestras de las vías respiratorias superiores fueron altos después de la recuperación de la enfermedad clínica, lo que sugiere restos virales en lugar de virus con capacidad de replicación. Por último, informó que no han cultivado virus infecciosos de la orina o las heces, lo que sugiere que estas fuentes presentan un riesgo mínimo de transmisión, especialmente después de la higiene de las manos. Sin embargo, tenga en cuenta que los investigadores han podido cultivar virus infecciosos de las heces en al menos un paciente. [45]

Se informaron resultados similares en dos estudios del sur de Francia que examinaron retrospectivamente el efecto de la hidroxicloroquina y la azitromicina en los resultados clínicos y virológicos. [46, 47] En el primer análisis, 183 muestras positivas para PCR (incluidos 174 hisopos nasofaríngeos y 9 de esputo) de 155 pacientes, se inocularon en cultivos celulares, de los cuales 129 llevaron a un aislamiento exitoso. [46] Las muestras con valores de Ct de 13-17 se asociaron todas con cultivos virales positivos. La tasa de positividad del cultivo disminuyó de manera constante con el aumento de los valores de Ct, y no se cultivó con éxito ningún virus a partir de muestras con valores de Ct ≥ 34 . Las pruebas de PCR fueron positivas hasta 20 días después del inicio de los síntomas, pero el virus viable no pudo cultivarse después del día 8. En el segundo análisis, 11 pacientes en los que se intentaron cultivos diarios dieron negativo el día 10. [47]

Los investigadores canadienses proporcionaron resultados similares a partir de un análisis de 90 muestras positivas por PCR, incluidos hisopados nasofaríngeos y aspirados traqueales, tomados 21 días después de la aparición de los síntomas. [48] El virus no pudo cultivarse después de 8 días desde el inicio de los síntomas o cuando los valores de Ct eran mayores de 24. La probabilidad de cultivar con éxito el SARS-CoV-2 fue más alta entre los días 1-5 y alcanzó su punto máximo en el día 3. Cada aumento unitario en el valor de Ct fue asociado con una disminución en las probabilidades de cultivar virus con éxito en un 32%.

En un análisis de pacientes hospitalizados con Covid-19 en Singapur, el cultivo viral fue positivo en muestras respiratorias en 14 de 73 pacientes. [49] El cultivo viral no tuvo éxito en todas las muestras con valores de Ct > 30, y el 90% de las muestras tomadas después del día 14 desde el inicio de los síntomas tenían valores de Ct > 30.

Un estudio de los Países Bajos se centró específicamente en pacientes con enfermedades graves, incluidos pacientes inmunodeprimidos. [50] De los 129 pacientes del estudio, el 69% estaban en unidades de cuidados intensivos, el 31% en unidades de cuidados no críticos (la mayoría de los cuales requirió oxígeno suplementario), el 23% estaban inmunosuprimidos. Los investigadores analizaron 690 muestras de las vías respiratorias superiores e inferiores en varios momentos para

detectar virus viables utilizando cultivo celular; 23 de los 129 pacientes (17,8%) tenían virus con capacidad de replicación. La mediana del intervalo de diseminación infecciosa por cultivo fue de 8 días después del inicio de los síntomas (rango intercuartílico 5-11). El intervalo máximo desde el inicio de los síntomas asociados con el virus viable fue de 20 días (ocurriendo en un paciente); lamentablemente, no se informaron las características clínicas y la evolución de la enfermedad de este paciente. La carga viral media fue significativamente mayor en las muestras con cultivo positivo que en las muestras con cultivo negativo, y la probabilidad de detectar virus con capacidad de replicación fue <5% después de 15 días desde el inicio de los síntomas.

Aunque la duración de la infectividad es generalmente más prolongada en enfermedades graves, es posible que existan valores atípicos. Un informe de caso de Taiwán, por ejemplo, notó la diseminación infecciosa por cultivo de células virales en el esputo 18 días después del inicio de los síntomas en un paciente con una enfermedad febril leve. [51] Además, la terapia antiviral eficaz se relaciona con un tiempo más corto para la carga viral negativa del SARS-CoV-2, aunque aún no se ha establecido su impacto sobre la transmisibilidad. [52]

Tabla 1. Resumen de los estudios que calculan la duración de la infectividad del SARS-CoV-2 basado en Cultivos Celulares Virales y Tasas de Infección Secundaria

Study (Country)	Population	Primary findings
Wolfel et al[6] (Germany)	9 young to middle-aged patients with mild disease	<ul style="list-style-type: none"> • Peak viral load prior to day 5 after symptom onset • Virus unable to be cultured after day 8 from respiratory samples despite ongoing high viral load • Virus unable to be cultured from stool, even with high viral load
U.S. Centers for Disease Control and Prevention[44] (U.S.)	Per CDC, data generated from adults across a variety of age groups and with varying severity of illness (unspecified number of patients)	<ul style="list-style-type: none"> • Virus unable to be cultured more than 9 days after symptom onset • Attempts to culture virus from upper respiratory specimens largely unsuccessful when Ct values >33-35 • Among patients who continue to have detectable RNA in upper respiratory specimens following clinical illness, concentrations are generally in the range at which replication-competent virus has not been reliably isolated
Young et al[49] Singapore	100 hospitalized patients (20 requiring supplemental oxygen and 12 requiring mechanical ventilation)	<ul style="list-style-type: none"> • Viral culture unsuccessful in all PCR-positive samples with Ct values >30 • 90% of all samples taken after day 14 from symptom onset had Ct values >30

La Scola et al[46] (France)	183 PCR-positive samples (174 nasopharyngeal, 9 sputum) from 155 patients (unknown severity of illness)	<ul style="list-style-type: none"> • PCR tests positive for up to 20 days after symptom onset, but virus unable to be cultured after day 8 • Samples with Ct values 13-17 all led to positive culture • No virus was successfully cultured when Ct values were ≥ 34
Million et al[47] (France)	11 hospitalized PCR-positive patients in whom daily cultures were attempted past 10 days	<ul style="list-style-type: none"> • Virus unable to be cultured after day 10
Bullard et al[48] (Canada)	90 PCR-positive nasopharyngeal or endotracheal aspirate samples taken through day 21 after symptom onset (unknown number of patients and severity of illness)	<ul style="list-style-type: none"> • Virus unable to be cultured after day 8 from symptom onset, or when Ct values were >24 • Probability of culturing virus highest between days one and five and peaked on day 3 • Each 1 unit increase in Ct value correlated with 32% decrease in odds of culturing virus
Liu et al[26] (Taiwan)	1 PCR-positive patient with mild febrile illness	<ul style="list-style-type: none"> • PCR positive through day 63 after symptom onset, but virus unable to be cultured after 18 days
Van Kampen et al[50] (Netherlands)	690 upper and lower respiratory samples taken from 129 hospitalized patients with severe or critical illness, including 30 immunosuppressed patients	<ul style="list-style-type: none"> • Median duration of infectious shedding by viral culture = 8 days after symptom onset (IQR 5-11 days, maximum 20 days) • Probability of obtaining infectious virus fell to $<5\%$ after 15 days from symptom onset • Detection of viral RNA by PCR exceeded detection by culture
Cheng et al[53] (Taiwan)	100 patients with Covid-19 (mostly mild disease)	<ul style="list-style-type: none"> • Amongst 2,761 close contacts, secondary attack rate was 0.7% amongst 1,818 people who had contact within 5 days of symptom onset and 0% amongst 852 people who had contact ≥ 6 days after symptom onset
Lu et al [54] (China)	87 patients hospitalized with Covid-19, discharged after recovery and 2 consecutive negative PCR swabs, and then tested positive again within 2 weeks	<ul style="list-style-type: none"> • Viral cell culture and full-length genome sequencing unsuccessful in all cases
Korean Centers for Disease Control and Prevention[55] (South Korea)	285 patients who recovered from Covid-19, tested negative, and then tested positive again by PCR (on average 45 days after initial symptom onset)	<ul style="list-style-type: none"> • Viral cell culture negative in 108 cases • Ct values for re-positive tests >30 in 89.5% of cases • 0% transmission to 790 contacts during re-positive period

Datos epidemiológicos sobre transmisibilidad

Los datos sobre la duración de la recuperación viral en cultivos celulares después de la aparición de los síntomas se reflejan en los datos sobre las tasas de transmisión. En un estudio prospectivo realizado en Taiwán, se identificaron 100 casos confirmados de Covid-19 y sus contactos y se midió la tasa de ataque clínico secundario en diferentes intervalos de tiempo desde el inicio de los síntomas. [53] Hubo 2.761 contactos cercanos de los 100 casos; la tasa de ataque secundario fue del 0,7% entre las 1.818 personas con contacto con los pacientes del caso dentro de los 5 días posteriores al inicio de los síntomas y del 0% entre las 852 personas con contacto > 5 días después del inicio de los síntomas. Al igual que con otros estudios, las tasas de ataque fueron más altas entre los contactos domésticos y familiares (~ 5%) y sustancialmente más bajas entre los contactos de atención médica (0,9%). Notablemente, sin embargo, solo 6 de los casos índice confirmados tenían enfermedad grave; los 786 contactos cercanos de estos pacientes gravemente enfermos tenían cuatro veces más probabilidades de contraer la infección en comparación con los 1.097 contactos cercanos de 56 pacientes con enfermedad leve.

Importancia de los pacientes que obtienen un resultado positivo en la prueba de PCR después de una prueba negativa

Investigadores de la provincia de Guangdong, China, analizaron 619 pacientes hospitalizados con Covid-19 que fueron dados de alta después de la resolución de la fiebre, la mejoría de los síntomas respiratorios y 2 muestras de PCR consecutivas negativas con > 24 horas de diferencia en muestras del tracto respiratorio y del tracto gastrointestinal. [54] Todos los casos dados de alta se aislaron en hoteles designados, se mantuvieron en observación y se volvieron a analizar los días 7 y 14 después de la recuperación. 87 pacientes (14,1%) dieron positivo, de los cuales 77 estaban asintomáticos y 10 tenían tos leve. El cultivo de células virales no tuvo éxito en todos los casos; Además, los genomas completos no pudieron secuenciarse en ningún caso, lo que sugiere una degradación del genoma.

De manera similar, el CDC coreano informó sobre el rastreo epidemiológico y de contactos de 285 pacientes que se recuperaron de Covid-19, dieron negativo y luego dieron positivo nuevamente por PCR. [55] En promedio, la prueba de re-positivo ocurrió 45 días después del inicio de los síntomas iniciales (rango 8-82 días). Se realizó una nueva prueba en el 37,5% de los pacientes debido a nuevos síntomas como tos o dolor de garganta. La prueba de cultivo de células virales se realizó en 108 casos re-positivos, y todos fueron negativos. Los valores de PCR Ct fueron > 30 en el 89,5% de los casos, lo que sugiere que el fenómeno de negativo a positivo representa una variabilidad del muestreo cerca del límite de detección del ensayo. Ninguno de los 790 contactos de los 285 casos re-positivos (incluidos 351 miembros de la familia) desarrolló Covid-19.

Grado y duración de la inmunidad después de la infección

Una pregunta importante es si las personas que se han recuperado de Covid-19 son vulnerables a la reinfección por SARS-CoV-2 y cuánto tiempo podría durar la inmunidad. Los estudios en animales demuestran que la infección proporciona inmunidad al menos a corto plazo. Un grupo de

investigadores infectó experimentalmente a nueve macacos rhesus con SARS-CoV-2, después de lo cual todos desarrollaron anticuerpos neutralizantes. [56] Cuando los monos fueron reexpuestos con la misma dosis viral 35 días después, todos demostraron respuestas inmunes anamnésicas, con niveles más bajos de ARN viral nasal y descensos más rápidos en el ARN viral en comparación con el desafío inicial y en comparación con los monos de control. Un estudio separado realizado en China con 7 monos macacos rhesus demostró hallazgos similares. [57] Los monos se infectaron y sufrieron un curso leve a moderado de la enfermedad. Cuatro de los siete macacos fueron re-desafiados 28 días después; ninguno mostró signos clínicos de enfermedad, diseminación viral o cambios histopatológicos en la necropsia.

En humanos, no conocemos ningún informe convincente hasta la fecha de un paciente recuperado que posteriormente presentó síntomas de una nueva infección por SARS-CoV-2. Como se describió anteriormente, la mayoría (si no todos) los informes de pruebas de PCR positivas recurrentes probablemente reflejen ARN residual con valores altos de Ct. Pequeñas series de casos en humanos también sugieren que se desarrollan anticuerpos neutralizantes en la mayoría de los pacientes después de la recuperación de Covid-19, y que los títulos se correlacionan con la gravedad de la enfermedad y el número de células T específicas del virus. [5, 6, 58-61] Sin embargo, , en un estudio de 74 pacientes con infección sintomática y asintomática, la mayoría demostró una disminución en los niveles de IgG y anticuerpos neutralizantes dentro de los 2-3 meses posteriores a la infección; 40% de las personas asintomáticas se volvieron seronegativas en la fase de convalecencia temprana, en comparación con 12,9% de las pacientes sintomáticas. [62] Otro estudio demostró una vida media de IgG de 73 días en pacientes con enfermedad leve. [63] Sin embargo, no está claro si y en qué medida la disminución en los niveles de anticuerpos medibles se correlaciona con la pérdida de inmunidad funcional.

Resumen e implicaciones para las recomendaciones de salud pública

En resumen, sobre la base de una de evidencia en rápida expansión, actualmente sacamos las siguientes conclusiones con respecto al momento y la duración de la transmisibilidad del SARS-CoV-2 (Figura):

1. El SARS-CoV-2 es más contagioso justo antes e inmediatamente después de la aparición de los síntomas.
2. El contagio disminuye rápidamente a casi cero después de aproximadamente 10 días desde el inicio de los síntomas en pacientes leves a moderados y 15 días en pacientes críticamente enfermos e inmunodeprimidos. La mayor duración de la viabilidad viral que se ha informado hasta ahora es de 20 días desde el inicio de los síntomas.
3. Las PCR de ARN de SARS-CoV-2 persistentemente positivas en pacientes recuperados son comunes, pero generalmente se asocian con valores altos de Ct, lo que refleja cargas virales bajas. Estos no indican virus con capacidad de replicación y no están asociados con contagiosidad.
4. Los ensayos de PCR que alternan entre resultados positivos y negativos en pacientes que se han recuperado de Covid-19 probablemente reflejen la variabilidad del muestreo y niveles bajos de detritos virales en el límite de detección. Es poco probable que estos pacientes sean contagiosos.

5. La infección confiere inmunidad al menos a corto plazo; sin embargo, la durabilidad de la inmunidad no está clara. Las serologías seriadas plantean la posibilidad de que los anticuerpos disminuyan 2-3 meses después de la infección, pero se desconoce la importancia clínica de este hallazgo.

Estos datos han aportado información para la evolución de las recomendaciones de salud pública nacional e internacional (**Tabla 2**). La OMS, por ejemplo, inicialmente recomendó dos resultados de PCR negativos en muestras secuenciales tomadas con > 24 horas de diferencia en pacientes clínicamente recuperados antes de interrumpir el aislamiento. El 27 de mayo, la OMS pasó a recomendar el aislamiento durante 10 días después del inicio de los síntomas más al menos 3 días adicionales sin síntomas. [64] En pacientes asintomáticos, la OMS recomienda interrumpir el aislamiento 10 días después de la prueba de PCR positiva. La OMS todavía permite a los proveedores de salud la opción de utilizar pruebas negativas en serie para dar el alta a los pacientes, pero reconoce que algunos pacientes tienen una detección prolongada de ARN viral mediante PCR que no se correlaciona con la infectividad.

En julio y agosto, el CDC modificó su recomendación a un enfoque basado en la gravedad de la enfermedad y la inmunocompetencia. [65] Específicamente, aunque el CDC todavía recomienda 10 días de aislamiento desde el inicio de los síntomas (incluidas > 24 horas desde la resolución de la fiebre y la mejoría de los síntomas) para pacientes leves a moderados sin condición de inmunodeficiencia grave, ahora recomienda al menos 10 días y hasta 20 días para pacientes con enfermedad grave-crítica o condiciones de inmunodepresión severas. Para los pacientes asintomáticos, se recomiendan 10 días desde la primera prueba de PCR positiva (y hasta 20 días para pacientes gravemente inmunodeprimidos). Además, el CDC recomienda evitar la estrategia basada en pruebas para el alta dada la evidencia de que las personas con pruebas de PCR persistentemente positivas no son contagiosas. El alta basada en pruebas debe reservarse para casos raros cuando hay una necesidad de discontinuar el aislamiento tempranamente, o la indicación potencial de prolongar el aislamiento en pacientes severamente inmunocomprometidos.

Tabla 2. Guía de la OMS y del CDC para la interrupción del aislamiento en pacientes con infección por Covid-19 confirmada y enfoque para las pruebas de PCR positivas persistentes o recurrentes

Category	WHO	CDC
Symptomatic, Initial Infection	<ul style="list-style-type: none"> 10 days after symptom onset, plus At least 3 additional days without symptoms (fever or respiratory symptoms) 	<ul style="list-style-type: none"> <u>Mild-Moderate Illness, Not Severely Immunocompromised</u>: 10 days since symptom onset + 24 hours since last fever + improvement in symptoms <u>Severe-Critical Illness OR Severely Immunocompromised</u>: At least 10 days and up to 20 days since symptom onset + 24 hours since last fever + improvement in symptoms
Asymptomatic, Initial Infection	<ul style="list-style-type: none"> 10 days after positive test 	<ul style="list-style-type: none"> <u>Not Severely Immunocompromised</u>: 10 days since first positive test <u>Severely Immunocompromised</u>: At least 20 days and up to 20 days since first positive test
Recovered from Covid-19 but Persistent or Recurrent PCR Positive	<ul style="list-style-type: none"> No specific recommendation 	<ul style="list-style-type: none"> <u>Asymptomatic</u>: Retesting not recommended within 3 months after date of symptom onset, even if the patient has close contact with an infected person. <u>Symptomatic</u>: If new symptoms develop within 3 months of initial symptom onset, and alternative etiology cannot be identified, consider retesting. Isolation may be considered in consultation with infectious disease or infection control experts, especially if symptoms developed within 14 days after close contact with an infected person.

Nota: La OMS también permite una estrategia basada en pruebas para interrumpir el aislamiento en función de la recuperación clínica y 2 pruebas de PCR secuenciales negativas con > 24 horas de diferencia. Los CDC ya no recomiendan una estrategia basada en pruebas, excepto para interrumpir el aislamiento antes de lo descrito por la estrategia basada en el tiempo, o posiblemente en personas que están gravemente inmunodeprimidas (en consulta con expertos en enfermedades infecciosas).

Definición del CDC (criterios de severidad de la enfermedad adaptados de la Guía de tratamiento de COVID-19 del NIH):

- Enfermedad leve: individuos que tienen cualquiera de los diversos signos y síntomas de COVID-19 (por ejemplo, fiebre, tos, dolor de garganta, malestar, dolor de cabeza, dolor muscular) sin dificultad para respirar, disnea o imágenes anormales del tórax.
- Enfermedad moderada: individuos que tienen evidencia de enfermedad de las vías respiratorias inferiores por evaluación clínica o imágenes, y una saturación de oxígeno (SpO₂) ≥94% en el aire ambiente al nivel del mar.
- Enfermedad grave: individuos que tienen una frecuencia respiratoria > 30 respiraciones por minuto, SpO₂ <94% en el aire ambiente al nivel del mar (o, para pacientes con hipoxemia crónica, una disminución desde la línea de base de > 3%), relación de presión parcial arterial de oxígeno a fracción de oxígeno inspirado (PaO₂ / FiO₂) <300 mm Hg, o infiltrados pulmonares > 50%
- Enfermedad crítica: personas que tienen insuficiencia respiratoria, shock séptico y/o disfunción multiorgánica.
- Gravemente inmunodeprimidos: quimioterapia para el cáncer, infección por VIH no tratada con recuento de linfocitos T CD4 <200, trastorno de inmunodeficiencia primaria combinado y recepción de prednisona > 20 mg / día durante más de 14 días.

Papel de las pruebas de PCR después de la recuperación clínica

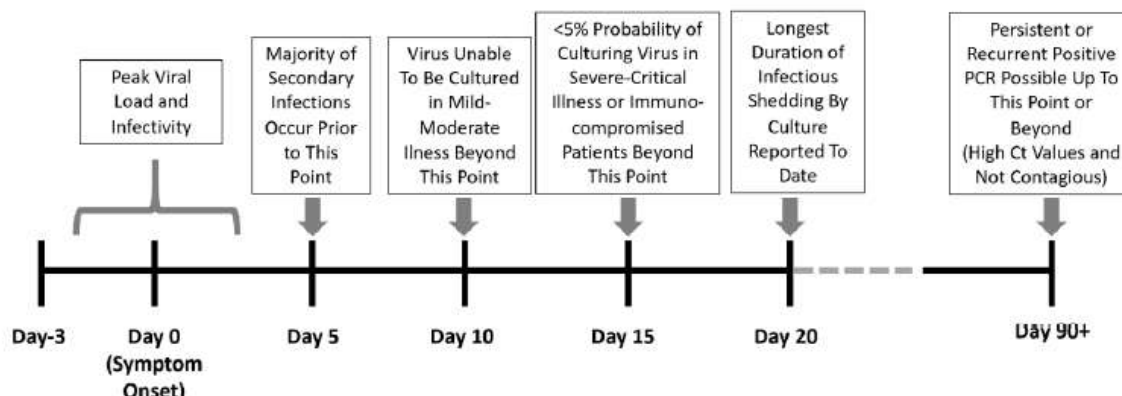
El CDC ahora recomienda que los pacientes que se han recuperado de Covid-19 y permanecen asintomáticos no deben volver a realizarse la prueba dentro de los 3 meses posteriores al inicio de los síntomas, incluso si tuvieron contacto cercano con otra persona infectada. [44] Esto se basa en observaciones de que las personas infectadas con beta-coronavirus humanos endémicos relacionados solo se vuelven susceptibles a la reinfección después de aproximadamente 90 días y, por lo tanto, una prueba de PCR positiva para el SARS-CoV-2 dentro de los 90 días de una infección inicial probablemente represente restos virales persistentes en lugar de reinfección. Para los nuevos síntomas potencialmente compatibles con COVID-19 que se desarrollan dentro de los 3 meses y no son claramente atribuibles a otro diagnóstico (como influenza), el CDC afirma que el aislamiento puede estar justificado mientras se evalúa una posible reinfección del SARS-CoV-2, en consulta con un experto en enfermedades infecciosas o control de infecciones.

El enfoque óptimo para aislar a los pacientes asintomáticos que dan positivo nuevamente > 90 días después de la infección original (por ejemplo, como parte de una investigación de rastreo de contactos o durante el cribado de rutina al ingresar en un centro de atención médica) sigue siendo incierto. Este fenómeno, en nuestra experiencia, no es infrecuente y la mayoría de estos pacientes tienen valores altos de Ct de PCR que sugieren restos virales residuales. Creemos que la decisión de aislar debe tomarse caso por caso en consulta con expertos en control de enfermedades infecciosas/infecciones y/o autoridades de salud pública locales, teniendo en cuenta el historial médico del paciente, el tiempo desde la prueba inicial positiva, el valor de Ct de la PCR y el estado inmunológico. Dada la incertidumbre sobre la duración de la inmunidad, creemos que es prudente en este momento analizar a todos los pacientes recuperados que desarrollen nuevos síntomas > 3 meses después de la infección inicial y aislarlos si la prueba de PCR es positiva.

Conclusiones

Se ha avanzado mucho en la comprensión de la dinámica de transmisión del SARS-CoV-2 y la duración de la infectividad. La OMS y el CDC han modificado sus recomendaciones en respuesta a los datos que indican que la infectividad disminuye a prácticamente cero después de aproximadamente 10 días desde el inicio de los síntomas en pacientes leves a moderados y después de aproximadamente 15 días en pacientes críticamente enfermos e inmunodeprimidos, con un intervalo máximo informado hasta el momento de 20 días. Se necesitan datos adicionales que confirmen estos hallazgos en cohortes más grandes y diversas para brindar mayor tranquilidad en cuanto a la seguridad de interrumpir el aislamiento en pacientes críticamente enfermos, profundamente inmunodeprimidos y de alto riesgo, y para definir el enfoque óptimo para la repetición de pruebas y el aislamiento en pacientes que se han recuperado de Covid-19.

Figura. Resumen de la cronología de la infectividad del SARS-CoV-2



REFERENCIAS

1. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* **2020**; 382(18): 1708-20.
2. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med* **2020**; 382(13): 1199-207.
3. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Annals of internal medicine* **2020**; 172(9): 577-82.
4. Zou L, Ruan F, Huang M, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med* **2020**; 382(12): 1177-9.
5. To KK, Tsang OT, Leung WS, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* **2020**; 20(5): 565-74.
6. Wolfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* **2020**.
7. Team C-I. Clinical and virologic characteristics of the first 12 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the United States. *Nature medicine* **2020**; 26(6): 861-8.
8. He X, Lau EHY, Wu P, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nature medicine* **2020**; 26(5): 672-5.
9. Pan X, Chen D, Xia Y, et al. Asymptomatic cases in a family cluster with SARS-CoV-2 infection. *Lancet Infect Dis* **2020**; 20(4): 410-1.
10. Bai Y, Yao L, Wei T, et al. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. *JAMA* **2020**.
11. Kimball A, Hatfield KM, Arons M, et al. Asymptomatic and Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections in Residents of a Long-Term Care Skilled Nursing Facility - King County, Washington, March 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* **2020**; 69(13): 377-81.
12. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *N Engl J Med* **2020**; 382(10): 970-1.
13. Qian G, Yang N, Ma AHY, et al. A COVID-19 Transmission within a family cluster by presymptomatic infectors in China. *Clin Infect Dis* **2020**.

14. Carrat F, Vergu E, Ferguson NM, et al. Time lines of infection and disease in human influenza: a review of volunteer challenge studies. *American journal of epidemiology* **2008**; 167(7): 775-85.
15. Ip DKM, Lau LLH, Chan KH, et al. The Dynamic Relationship Between Clinical Symptomatology and Viral Shedding in Naturally Acquired Seasonal and Pandemic Influenza Virus Infections. *Clin Infect Dis* **2016**; 62(4): 431-7.
16. Lau LL, Cowling BJ, Fang VJ, et al. Viral shedding and clinical illness in naturally acquired influenza virus infections. *The Journal of infectious diseases* **2010**; 201(10): 1509-16.
17. Saurabh S, Kumar R, Gupta MK, et al. Prolonged persistence of SARS-CoV-2 in the upper respiratory tract of asymptomatic infected individuals. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians* **2020**.
18. Park SY, Yun SG, Shin JW, et al. Persistent severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 detection after resolution of coronavirus disease 2019-associated symptoms/signs. *Korean J Intern Med* **2020**.
19. Deng W, Guang TW, Yang M, et al. Positive results for patients with COVID-19 discharged from hospital in Chongqing, China. *BMC Infect Dis* **2020**; 20(1): 429.
20. Miyamae Y, Hayashi T, Yonezawa H, et al. Duration of viral shedding in asymptomatic or mild cases of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) from a cruise ship: A single-hospital experience in Tokyo, Japan. *Int J Infect Dis* **2020**; 97: 293-5.
21. Agarwal V, Venkatakrishnan AJ, Puranik A, et al. Quantifying the prevalence of SARS-CoV-2 long-term shedding among non-hospitalized COVID-19 patients. *medRxiv* **2020**.
22. Miyamae Y, Hayashi T, Yonezawa H, et al. Duration of viral shedding in asymptomatic or mild cases of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) from a cruise ship: A single-hospital experience in Tokyo, Japan. *Int J Infect Dis* **2020**.
23. Xiao AT, Tong YX, Gao C, Zhu L, Zhang YJ, Zhang S. Dynamic profile of RT-PCR findings from 301 COVID-19 patients in Wuhan, China: A descriptive study. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* **2020**; 127: 104346.
24. Shi D, Wu W, Wang Q, et al. Clinical characteristics and factors associated with long-term viral excretion in patients with SARS-CoV-2 infection: a single center 28-day study. *The Journal of infectious diseases* **2020**.
25. Li J, Zhang L, Liu B, Song D. Case Report: Viral Shedding for 60 Days in a Woman with COVID-19. *Am J Trop Med Hyg* **2020**; 102(6): 1210-3.
26. Liu F, Cai ZB, Huang JS, et al. Positive SARS-CoV-2 RNA recurs repeatedly in a case recovered from COVID-19: dynamic results from 108 days of follow-up. *Pathog Dis* **2020**.
27. Zheng S, Fan J, Yu F, et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. *Bmj* **2020**; 369: m1443.
28. Xu K, Chen Y, Yuan J, et al. Factors associated with prolonged viral RNA shedding in patients with COVID-19. *Clin Infect Dis* **2020**.
29. Qi L, Yang Y, Jiang D, et al. Factors associated with duration of viral shedding in adults with COVID-19 outside of Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Int J Infect Dis* **2020**.
30. Wang K, Zhang X, Sun J, et al. Differences of SARS-CoV-2 Shedding Duration in Sputum and Nasopharyngeal Swab Specimens among Adult Inpatients with COVID-19. *Chest* **2020**.
31. Lo IL, Lio CF, Cheong HH, 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(10): 1698-707.
32. Ling Y, Xu SB, Lin YX, et al. Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients. *Chin Med J (Engl)* **2020**; 133(9): 1039-43.

33. Xu CLH, Raval M, Schnall JA, Kwong JC, Holmes NE. Duration of Respiratory and Gastrointestinal Viral Shedding in Children With SARS-CoV-2: A Systematic Review and Synthesis of Data. *The Pediatric infectious disease journal* **2020**.
34. Yuan J, Kou S, Liang Y, Zeng J, Pan Y, Liu L. PCR Assays Turned Positive in 25 Discharged COVID-19 Patients. *Clin Infect Dis* **2020**.
35. Tang X, Zhao S, He D, et al. Positive RT-PCR tests among discharged COVID-19 patients in Shenzhen, China. *Infection control and hospital epidemiology : the official journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America* **2020**: 1-2.
36. Tom MR, Mina MJ. To Interpret the SARS-CoV-2 Test, Consider the Cycle Threshold Value. *Clin Infect Dis* **2020**.
37. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA* **2020**.
38. van Kasteren PB, van der Veer B, van den Brink S, et al. Comparison of seven commercial RT-PCR diagnostic kits for COVID-19. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* **2020**; 128: 104412.
39. Chang MC, Hur J, Park D. Interpreting the COVID-19 Test Results: A Guide for Psychiatrists. *Am J Phys Med Rehabil* **2020**; 99(7): 583-5.
40. Rogers AA, Baumann RE, Borillo GA, et al. Evaluation of Transport Media and Specimen Transport Conditions for the Detection of SARS-CoV-2 Using Real Time Reverse Transcription PCR. *Journal of clinical microbiology* **2020**.
41. Rhoads D, Peaper DR, She RC, et al. College of American Pathologists (CAP) Microbiology Committee Perspective: Caution must be used in interpreting the Cycle Threshold (Ct) value. *Clin Infect Dis* **2020**.
42. Alexandersen S, Chamings A, Bhatta TR. SARS-CoV-2 genomic and subgenomic RNAs in diagnostic samples are not an indicator of active replication. *MedRxiv* **2020**.
43. Sia SF, Yan LM, Chin AWH, et al. Pathogenesis and transmission of SARS-CoV-2 in golden hamsters. *Nature* **2020**.
44. Centers for Disease Control and Prevention: Symptom-Based Strategy to Discontinue Isolation for Persons with COVID-19 (Updated July 22, 2020). Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/community/strategy-discontinue-isolation.html>. Accessed August 14, 2020.
45. Xiao F, Sun J, Xu Y, et al. Infectious SARS-CoV-2 in Feces of Patient with Severe COVID-19. *Emerging infectious diseases* **2020**; 26(8).
46. La Scola B, Le Bideau M, Andreani J, et al. Viral RNA load as determined by cell culture as a management tool for discharge of SARS-CoV-2 patients from infectious disease wards. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology* **2020**; 39(6): 1059-61.
47. Million M, Lagier JC, Gautret P, et al. Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. *Travel Med Infect Dis* **2020**; 35: 101738.
48. Bullard J, Dust K, Funk D, et al. Predicting infectious SARS-CoV-2 from diagnostic samples. *Clin Infect Dis* **2020**.
49. Young B, Ong SW, Ng LF, et al. Immunological and viral correlates of COVID-19 disease severity: a prospective cohort study of the first 100 patients in Singapore. *Lancet* **2020**; In press.
50. van Kampen JJ, van de Vijver DA, Fraaij PL, et al. Shedding of infectious virus in hospitalized patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19): duration and key determinants. *medRxiv* **2020**.

51. Liu WD, Chang SY, Wang JT, et al. Prolonged virus shedding even after seroconversion in a patient with COVID-19. *The Journal of infection* **2020**.
52. Hung IF, Lung KC, Tso EY, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* **2020**; 395(10238): 1695-704.
53. Cheng HY, Jian SW, Liu DP, et al. Contact Tracing Assessment of COVID-19 Transmission Dynamics in Taiwan and Risk at Different Exposure Periods Before and After Symptom Onset. *JAMA internal medicine* **2020**.
54. Lu J, Peng J, Xiong Q, et al. Clinical, immunological and virological characterization of COVID-19 patients that test re-positive for SARS-CoV-2 by RT-PCR. *medRxiv* **2020**.
55. Korean CDC: Findings from investigation and analysis of re-positive cases (May 19th, 2020). Available at: <https://www.cdc.go.kr/board/board.es?mid=a30402000000&bid=0030>.
56. Chandrashekar A, Liu J, Martinot AJ, et al. SARS-CoV-2 infection protects against rechallenge in rhesus macaques. *Science* **2020**.
57. Deng W, Bao L, Liu J, et al. Primary exposure to SARS-CoV-2 protects against reinfection in rhesus macaques. *Science* **2020**.
58. Amanat F, Stadlbauer D, Strohmeier S, et al. A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans. *Nature medicine* **2020**.
59. Thevarajan I, Nguyen THO, Koutsakos M, et al. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19. *Nature medicine* **2020**; 26(4): 453-5.
60. Wu F, Wang A, Liu M, et al. Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications. *MedRxiv* **2020**.
61. Wang X, Guo X, Xin Q, et al. Neutralizing Antibodies Responses to SARS-CoV-2 in COVID-19 Inpatients and Convalescent Patients. *Clin Infect Dis* **2020**.
62. Long QX, Tang XJ, Shi QL, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nature medicine* **2020**.
63. Ibarondo FJ, Fulcher JA, Goodman-Meza D, et al. Rapid Decay of Anti-SARs-CoV-2 Antibodies in Persons with Mild Covid-19. *New Engl J Med* **2020**.
64. World Health Organization. Clinical management of COVID-19 (Interim Guidance), published May 27, 2020.
65. Centers for Disease Control and Prevention: Discontinuation of Transmission-Based Precautions and Disposition of Patients with COVID-19 in Healthcare Settings (Interim Guidance): Updated August 10, 2020. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/disposition-hospitalized-patients.html>. Accessed August 14, 2020.

GCP