

Marcadores de laboratorio asociados a la persistencia de la detección del SARS-COV-2

Laboratory markers associated with the persistence detection of
SARS-CoV-2

José María López-Pintor^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-8999-4878>

Óscar Herráez Carrera² <https://orcid.org/0000-0002-9865-1359>

Javier Sánchez-López¹ <https://orcid.org/0000-0002-2631-4492>

Jorge Gaitán Pitera¹ <https://orcid.org/0000-0003-1866-9258>

María Huertas Vaquero¹ <https://orcid.org/0000-0002-3994-3925>

Ángel Arias-Arias³ <https://orcid.org/0000-0003-1006-0958>

María Ángeles Asencio Egea¹ <https://orcid.org/0000-0002-8285-6819>

¹Hospital General La Mancha Centro, Servicio de Microbiología. España.

²Hospital General La Mancha Centro, Servicio de Análisis Clínicos. España.

³Hospital General La Mancha Centro, Unidad de Investigación, Formación y Desarrollo (IDF). España.

*Autor para la correspondencia: jmlph@hotmail.com

RESUMEN

Introducción: La elevada persistencia en el tracto nasofaríngeo del SARS-CoV-2 en algunos pacientes fue uno de los principales problemas producidos por el virus.

Objetivos: Determinar la relación entre marcadores de laboratorio de pacientes con COVID-19 y la persistencia de la detección del SARS-CoV-2 en la nasofaringe.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo de pacientes con PCR positiva para SARS-CoV-2. El grupo control incluyó pacientes con una PCR positiva seguida de dos negativas, mientras que el grupo de casos incluyó pacientes con al menos tres PCR positivas consecutivas. El tiempo entre muestras consecutivas fue de cinco a 20 días y se incluyeron solamente pacientes con serología negativa frente al SARS-

CoV-2. Se recogieron datos demográficos, comorbilidades, sintomatología, radiología, hospitalización, analíticos y de gasometrías.

Resultados: El grupo control mostró valores CT superiores al grupo de casos, independientemente de la sintomatología, el patrón radiológico o el equipo de PCR utilizado. Los pacientes con detección persistente presentaron porcentajes superiores de monocitos e inferiores de linfocitos, así como niveles de amilasa, proteína C reactiva y dímero D superiores. Los valores de la fracción de desoxihemoglobina en la gasometría venosa fueron superiores en el grupo de casos, mientras que los de oxihemoglobina, saturación de oxígeno y presión parcial de oxígeno fueron menores.

Conclusiones: Algunos marcadores de laboratorio podrían relacionarse con la detección prolongada de SARS-CoV-2 en la nasofaringe, lo que permite la optimización de recursos en el laboratorio y la correcta planificación de las medidas socio-sanitarias.

Palabras clave: persistencia; marcadores de laboratorio; SARS-CoV-2.

ABSTRACT

Introduction: The prolonged persistence of SARS-CoV-2 in the nasopharyngeal tract in some patients was one of the primary challenges posed by the virus.

Objectives: To determine the relationship between laboratory markers in COVID-19 patients and the persistence detection of SARS-CoV-2 in the nasopharynx.

Methods: It was conducted a retrospective observational study of patients with a SARS-CoV-2 positive PCR. The control group comprised patients with one positive PCR followed by two negative results, while the case group consisted of patients with at least three consecutive positive PCR tests. The time interval between consecutive samples ranged from 5 to 20 days, and only patients with SARS-CoV-2 negative serology were included. Data on demographics, comorbidities, symptoms, radiology, hospitalization, laboratory analyses, and gasometry were collected.

Results: The control group exhibited higher CT values compared to the case group, irrespective of symptoms, radiological patterns, or the PCR equipment used. Patients with persistent detection showed higher percentages of monocytes and

lower percentages of lymphocytes, as well as elevated levels of amylase, C-reactive protein, and D-dimer. The deoxyhemoglobin fraction values in venous gasometry were higher in the case group; while oxyhemoglobin, oxygen saturation and partial oxygen pressure values were lower.

Conclusions: Some laboratory markers could be associated with the prolonged detection of SARS-CoV-2 in the nasopharynx, facilitating resource optimization in the laboratory and the proper planning of socio-sanitary measures.

Keywords: persistence; laboratory markers; SARS-CoV-2.

Recibido: 12/09/2022

Aceptado: 26/01/2023

Introducción

A finales del año 2019 se detectaron varios casos de neumonía de origen desconocido en Wuhan (China), atribuidos a un nuevo agente viral, el SARS-CoV-2, que no tardó en convertirse en el causante de una pandemia.⁽¹⁾ La ausencia de recursos materiales y humanos suficientes, debido al elevado número de contagios que se registraron entre el personal sanitario, agudizó la gravedad de esta situación.^(2,3) Un gran problema producido por este virus fue su elevada persistencia en la nasofaringe de algunos pacientes, lo que provocó cuarentenas de larga duración.^(4,5) Esto produjo un aumento de la demanda de pruebas diagnósticas, pues estos casos requirieron varios test hasta confirmar la erradicación del agente patógeno.

Se han propuesto diversos marcadores para determinar el pronóstico del paciente infectado por SARS-CoV-2.^(6,7,8) Sin embargo, predecir precozmente la detección persistente de SARS-CoV-2 podría ayudar a mejorar el manejo clínico del paciente, así como apoyar un uso más racional de los recursos materiales de los laboratorios de diagnóstico clínico.

Los objetivos del estudio fueron determinar la relación entre distintos marcadores de laboratorio en pacientes con sospecha de COVID-19 y la persistencia de la positividad de PCR para SARS-CoV-2.

Métodos

Estudio observacional retrospectivo que incluyó pacientes con reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con resultado positivo para la detección del virus SARS-CoV-2, atendidos en el Hospital La Mancha Centro entre marzo de 2020 y abril de 2021 y que, posteriormente, reportaron al menos dos PCR más.

Los pacientes se clasificaron en dos grupos: el grupo control (G0) incluyó aquellos con una PCR positivo para la detección de SARS-CoV-2, seguido de dos negativas (P-N-N); mientras que el grupo de casos (G1) incluyó pacientes con al menos tres PCR con resultado positivo consecutivos para la detección de dicho patógeno (P-P-P). Se descartaron las infecciones crónicas y se incluyeron únicamente a los pacientes con serología negativa frente al SARS-CoV-2. En el caso del grupo control se descartó la posibilidad de falso positivo inicial, mediante la constatación de la aparición de anticuerpos frente al virus durante el mes posterior al diagnóstico. Entre muestras consecutivas de PCR transcurrió un mínimo de cinco días y un máximo de 20.

Siempre que fue posible se les extrajo a los pacientes incluidos en el estudio una muestra para analítica y gasometría en el momento en el que se les tomó la primera PCR para SARS-CoV-2.

El diagnóstico microbiológico se efectuó, utilizando muestras de exudado nasofaríngeo, que se conservaron refrigeradas hasta su procesamiento durante un máximo de 24 horas. La extracción del ARN viral se realizó mediante el extractor KingFisher (TermoFisher, USA). Las dianas detectadas por los equipos de amplificación fueron: genes *N* y *O* por SARS-CoV-2 RT-PCR KIT (Vircell, España); genes *N* y *E* por Gene Xpert SARS-CoV-2 (Cepheid, USA) y genes *N*, *O* y *S* por TaqPath COVID-19 (TermoFisher, USA).

El hemograma se determinó utilizando los dispositivos DxH 800 y DxH 900 (Beckman Coulter, USA), las pruebas bioquímicas mediante COBAS 8000 (Roche Diagnostic, USA) y la gasometría con ABL 800 FLEX (Radiometer, Dinamarca). La

técnica serológica utilizada para detectar la presencia de anticuerpos totales frente a SARS-CoV-2 fue Elecsys Anti-SARS-CoV-2 (Roche Diagnostic, USA).

Los datos recogidos fueron: sexo, edad, serología para SARS-CoV-2, valores analíticos y comorbilidades, como diabetes, enfermedades cardiovasculares, renales o respiratorias, tumores de órgano sólido o hematológicos, necesidad de ingreso en UCI en el mes siguiente a la realización de la PCR y fecha de fallecimiento, en su caso. Además, se recogió el valor CT obtenido para el *gen N* en la primera PCR de cada paciente. Se escogió este gen debido a que no se han descrito mutaciones en él que dificulten el diagnóstico por producir falsos negativos.

Adicionalmente, se recogió información sobre la sintomatología presentada por el paciente; se consideraron como presencia de síntomas la existencia de dos, al menos, entre disnea, fiebre, tos, expectoración, odinofagia, artralgias o mialgias.^(9,10) Por otro lado, se anotó el perfil de la radiografía de tórax de los pacientes y se consideraron patrones patológicos algunas de las siguientes afectaciones: infiltrado, condensación, consolidación u opacidad, según la Sociedad Española de Radiología Médica (SERAM).⁽¹¹⁾

Se utilizó la media \pm desviación estándar (DE) o la mediana y rango intercuartílico para describir las variables cuantitativas y las frecuencias absolutas y relativas para las cualitativas. Se aplicó el test *t-student* y U Mann-Whitney para comparar variables cuantitativas y el test de χ^2 para comparar variables cualitativas. Se tomaron como significativos resultados con $p < 0,05$. El análisis estadístico se realizó mediante STATA (versión 13).

El estudio fue realizado con la aprobación del Comité Ético del Hospital La Mancha Centro. El trabajo se ha adherido a las recomendaciones para la realización, registro, edición y publicación de trabajos científicos en revistas biomédicas del ICMJE. El estudio consta del consentimiento informado de los sujetos incluidos en el estudio. Los datos se recogieron de una base de datos anonimizada debidamente custodiada por el investigador principal.

Resultados

Se incluyeron 64 pacientes en el grupo control y 95 en el grupo de casos. La edad media de los pacientes fue de 48,6 años y más de la mitad fueron mujeres. Las características demográficas y clínicas de los pacientes de los dos grupos se pueden observar en la tabla 1.

Tabla 1 - Comparación entre las características clínicas y demográficas de los dos grupos de pacientes estudiados: G0 (detección no persistente) y G1 (detección persistente)

	G0 (n = 64)	G1 (n = 95)	<i>p</i>
Edad (DE)	47,5 (21,1)	49,4 (21,4)	0,772
Sexo (mujeres)	45 (75 %)	56 (59%)	0,403
Sintomatología COVID-19	11 (19 %)	38 (40,9%)	< 0,001
Radiografía rayos patológica	5 (29,4 %)	15 (40,5 %)	0,387
Diabetes	6 (10 %)	11 (11,6 %)	0,871
Enfermedad cardiovascular	16 (26,7 %)	22 (23,2 %)	0,417
Enfermedad renal	1 (1,7 %)	3 (3,2 %)	0,380
Enfermedad respiratoria	9 (15 %)	15 (15,8 %)	0,339
Neoplasia	4 (6,7 %)	9 (9,5 %)	0,296
Ingreso UCI	0 (0 %)	2 (2,1 %)	-
Exitus 7 días	0 (0 %)	0 (0 %)	-
Exitus 30 días	0 (0 %)	1 (1,1 %)	-

Nota al pie: Significación estadística: $p < 0,05$.

Fuente: Elaboración propia.

La media del valor CT fue de 30,8 en el grupo control y 21,5 en el grupo de casos, $p < 0,001$. Además, el grupo control reportó mayores CT que el grupo de casos, independientemente del equipo utilizado (Xpert: 35 [n = 10] vs. 24,7 [n = 19],

respectivamente; $p = 0,028$; TaqPath: 30,3 [n = 47] vs. 18,9 [n = 40], respectivamente; $p < 0,001$ y Vircell: 30,4 [n = 7] vs. 22,7 [n = 36], respectivamente, $p = 0,010$).

La media del valor CT en el grupo control, que reportaron sintomatología, fue de 32,8 (n = 11), mientras que en el grupo de casos fue de 20,3 (n = 38); $p < 0,001$. Entre los pacientes asintomáticos, los clasificados en el grupo control obtuvieron un valor medio de CT de 30,3 (n = 51) y los del grupo de casos, de 22 (n = 55), $p < 0,001$.

La media del valor CT en los pacientes del grupo control, que mostraron un perfil radiológico patológico, fue de 35 (n = 5), mientras que en el grupo de casos fue de 21,4 (n = 15), $p = 0,005$. Entre los pacientes sin perfiles radiológicos patológicos, los incluidos en el grupo control tuvieron un valor medio de CT de 30,9 (n = 12) y los del grupo de casos de 19,2 (n = 22), $p = 0,001$.

De todos los pacientes incluidos, se extrajo muestra de sangre para analítica a 34 pacientes del grupo control (y gasometría arterial solamente a 12) y a 52 del grupo de casos (y gasometría arterial solamente a 23).

Los valores CT en función de sintomatología de un perfil radiológico asociado a COVID-19 y del equipo de PCR empleado pueden observarse en la tabla 2.

Tabla 2 - Valores CT (media y DE) en función de sintomatología de un perfil radiológico asociado a COVID-19 y del equipo de PCR empleado

Sintomatología		CT G0	n	CT G1	n	p
General	Sí	32,8 (7,1)	11	20,3 (6,5)	38	< 0,001
	No	30,3 (6,5)	51	22 (7,1)	55	< 0,001
Xpert	Sí	37 (3)	2	30,1 (8,2)	7	-
	No	34 (4,9)	8	21,5 (7,6)	12	< 0,001
ThermoFisher	Sí	31,9 (6,1)	9	15,3 (5,4)	19	< 0,001
	No	29,8 (3,9)	36	22,1 (6,2)	21	< 0,001
Vircell	Sí	-	0	22,7 (3,1)	12	-
	No	30,4 (5,1)	7	22,1 (6,8)	22	0,010
Radiografía patológica		CT G0	n	CT G1	n	
General	Sí	35 (2,5)	5	21,4 (4,9)	15	0,005
	No	30,9 (5,8)	12	19,2 (6,1)	22	0,001
Xpert	Sí	35 (2,5)	5	23,5 (7,1)	8	0,004

	No	34,5 (3)	5	23,8 (8,4)	8	0,034
	Sí	-	0	19,2 (5,7)	5	-
ThermoFisher	No	29,8 (3,1)	5	16,2 (8,4)	13	0,016
	Sí	-	0	18,2 (2,1)	2	-
Vircell	No	27 (4,2)	2	22 (-)	1	-

Fuente: Elaboración propia.

Los pacientes con detección persistente presentaron valores superiores de dímero D y tiempo de protrombina. Sin embargo, la concentración de plaquetas y el fibrinógeno resultaron superiores en pacientes del grupo control. No se observó ninguna diferencia significativa. La tabla 3 muestra la comparación de los marcadores de coagulación de pacientes con detección persistente y sin ella.

En el hemograma no se observó ninguna diferencia significativa en los marcadores estudiados. Leucocitos, linfocitos y neutrófilos totales reportaron niveles superiores en pacientes del grupo control. En cuanto a sus niveles expresados en porcentaje, los pacientes con detección persistente presentaron porcentaje de monocitos más elevados y de linfocitos menores. La tabla 3 recoge la comparación de los marcadores del hemograma de pacientes con detección persistente y sin ella.

Tabla 3 - Comparación de los marcadores de coagulación y marcadores del hemograma de pacientes con detección persistente y sin ella

Marcadores de coagulación					
Marcador	G0 (n = 34)	n	G1 (n = 5 2)	n	p
ATPPR	1,1 [0,9 – 1,4]	30	1,1 [1 – 1,15]	45	0,810
ATTP	34,60 [30,30 – 43,60]	30	34 [32,30 – 37,40]	45	0,849
DIMD	0,38 [0,30 – 1,10]	16	0,50 [0,27 – 1,32]	32	0,889

FIB	495,50 [336,50 – 649,75]	28	459 [340,50 – 621,75]	42	0,897
HBG	13,50 [12,35 – 14,50]	34	13,60 [12,10 – 14,50]	51	0,912
HCMC	34,40 [33,70 – 34,95]	34	34,20 [33,60 – 34,80]	51	0,582
HEMA	4,57 [4,32 – 4,86]	34	4,40 [4,01 – 4,73]	51	0,303
HEMAT	38,60 [37,05 – 41,75]	34	39,20 [35,80 – 42,40]	51	0,912
HCM	30,30 [28,35 – 31,60]	34	30,70 [29,60 – 32]	51	0,204
INR	1,05 [0,97 – 1,09]	32	1 [0,94 – 1,11]	47	0,129
MPV	8,90 [8 – 10,30]	34	8,90 [8,20 – 9,50]	51	0,968
MVC	87 [82,90 – 91,75]	34	88,80 [85,90 – 94,10]	51	0,112
PLAQ	191 [156 – 270,50]	34	182 [145 – 217]	51	0,522
RDW	13,80 [13,10 – 15,55]	34	13,40 [13 – 14,50]	51	0,441
TP	94 [88 – 104,50]	32	100 [86 – 110]	47	0,131
Marcadores del hemograma					
Marcador	G0 (n = 34)	n	G1 (n = 52)	n	p
LEUCO	6,90 [5,45 – 7,90]	34	5,50 [4 – 8,90]	51	0,303
BAS	0 [0 – 0,10]	34	0 [0 – 0]	51	0,401

BAS%	0,60 [0,30 – 1]	34	0,50 [0,30 – 0,80]	51	0,374
EOS	0,10 [0 – 0,15]	34	0 [0 – 0,10]	51	0,126
EOS%	1,20 [0,05 – 2,20]	34	0,40 [0,10 – 0,80]	51	0,435
LINF	1,30 [0,95 – 2,15]	34	1,10 [0,70 – 1,50]	51	0,153
LINF%	21,90 [12,45 – 28,80]	34	19,20 [11 – 30,70]	51	0,603
MONOS	0,50 [0,40 – 0,60]	34	0,50 [0,40 – 0,70]	51	0,562
MONOS%	8,10 [5,80 – 10,25]	34	9,80 [6,50 – 13,40]	51	0,073
NEUT	4,30 [3,15 – 5,90]	34	3,80 [2,20 – 6,60]	51	0,453
NEUT%	68,40 [59,30 – 78,70]	34	68,10 [56,80 – 77,60]	51	0,757

Leyenda: ATPPR: ratio de tiempo de cefalina (%); ATTP: tiempo de cefalina (sg); DIMD: dímero D (ng/mL); FIB: fibrinógeno de Clauss (mg/dL); HBG: hemoglobina (g/dL); HCMC: concentración de hemoglobina corpuscular media (g/dL); HEMA: hematíes ($10^6/\mu\text{L}$); HEMAT: hematocrito (%); HCM: hemoglobina corpuscular media (pg); INR: índice internacional normalizado de tiempo de protrombina; MPV: volumen plaquetario medio (fL); MVC: volumen corpuscular medio (fL); PLAQ: plaquetas ($10^3/\mu\text{L}$); RDW: amplitud de distribución eritrocitaria (%); TP: tiempo de protrombina (%); LEUCO: leucocitos ($10^3/\mu\text{L}$); BAS: basófilos ($10^3/\mu\text{L}$); BAS%: % basófilos (%); EOS: eosinófilos ($10^3/\mu\text{L}$); EOS%: % eosinófilos (%); LINF: linfocitos ($10^3/\mu\text{L}$); LINF%: % linfocitos (%); MONOS: monocitos ($10^3/\mu\text{L}$); MONOS%: % monocitos (%); NEUT: neutrófilos ($10^3/\mu\text{L}$); NEUT%: % neutrófilos (%).

Fuente: Elaboración propia.

Respecto a los marcadores bioquímicos, solo se observó una diferencia estadísticamente significativa en la amilasa, que reportó niveles superiores en pacientes con detección persistente. Además, la proteína C reactiva y glutámico-piruvato transaminasa (GPT) también reportaron mayores niveles en estos pacientes, pero estas diferencias no resultaron significativas. Por el contrario, la creatinina, glutámico-oxalacetato transaminasa (GOT) y urea fueron superiores en pacientes del grupo control, sin diferencias significativas. La tabla 4 refiere la

comparación de los marcadores bioquímicos de pacientes con detección persistente y sin ella.

Tabla 4 - Comparación de los marcadores bioquímicos de pacientes con detección persistente y sin ella

Marcador	G0 (n = 34)	n	G1 (n = 52)	n	p
AMIL	39 [27,75 – 53,75]	12	68 [47,25 – 83,75]	10	0,030
BIL_T	0,35 [0,28 – 0,73]	12	0,30 [0,20 – 0,38]	16	0,223
CL	103 [100,50 – 104,50]	34	102 [101 – 104]	51	0,459
CREA	0,90 [0,7 - 1,05]	34	0,80 [0,60 – 0,99]	51	0,208
GLU	103 [91 – 124,50]	34	103,50 [92,75 – 127,75]	50	0,624
GOT	29 [20 – 33]	26	23 [20 – 31]	41	0,484
GPT	18 [14,50 – 34]	26	22,50 [14 – 33,75]	44	0,638
K	4,20 [3,55 – 4,40]	34	4,20 [3,90 – 4,50]	49	0,418
NA	139 [136 – 139,50]	34	138 [136 – 140]	51	0,337
PCR	0,90 [0,10 – 3,85]	34	1,30 [0,53 – 3,53]	48	0,171
UREA	34 [26,50 – 43,50]	34	31,50 [21,50 – 41]	52	0,211

Leyenda: AMIL: amilasa (U/L); BIL_T: bilirrubina total (mg/L); CL: cloro (mEq/L); CREA: creatinina (mg/dL); GLU: glucosa (mg/dL); GOT: GOT (U/L); GPT: (U/L); K: potasio (mEq/L); NA: sodio (mEq/L); PCR: proteína C reactiva (mg/L); UREA: urea (mg/dL)

Fuente: Elaboración propia.

En cuanto a la gasometría arterial, la fracción de desoxihemoglobina y la de metahemoglobina mostraron niveles superiores en pacientes con detección persistente, aunque las diferencias no fueron significativas. La tabla 5 recoge la comparación de los marcadores de la gasometría arterial de pacientes con detección persistente y sin ella.

En la gasometría venosa la fracción de desoxihemoglobina fue superior en pacientes con detección persistente, mientras que la fracción de oxihemoglobina, la saturación de oxígeno y la presión parcial de oxígeno fueron superiores en pacientes del grupo control. Estas diferencias resultaron estadísticamente significativas. Además, la fracción de carboxihemoglobina fue mayor en el grupo control, aunque esta diferencia no fue significativa. La tabla 5 recoge la comparación de los marcadores de la gasometría venosa de pacientes con detección persistente y sin ella.

Tabla 5 - Comparación de los marcadores de la gasometría arterial y la gasometría venosa de pacientes con detección persistente y sin ella

Marcadores de gasometría arterial					
Marcador	G0 (n = 34)	n	G1 (n = 52)	n	<i>p</i>
Caio-a	4,60 [4,43 – 4,80]	12	4,50 [4,3 – 4,6]	23	0,215
FCOHb-a	1,10 [0,95 – 1,30]	12	1,10 [0,90 – 1,20]	23	0,764
FHHb-a	3,95 [2,23 – 7,78]	12	4,60 [3,50 – 7,80]	23	0,407
FIO2-a	21 [21 – 21]	12	21 [21 – 21]	23	1
FMeHb-a	0,65 [0,55 – 0,83]	12	0,80 [0,50 – 0,90]	23	0,667
FO2Hb-a	94,40 [90,48 – 95,70]	12	93,40 [90 – 94,90]	23	0,332

Lact-a	1,10 [0,88 – 1,40]	12	1,10 [0,90 – 1,70]	23	0,826
O2Sat-a	96 [92,10 – 97,78]	12	95,30 [92 – 96,40]	23	0,407
PCO2-a	33,90 [31,28 – 44,65]	12	34,20 [33,10 – 38,80]	23	0,849
pH-a	7,44 [7,41 – 7,46]	12	7,44 [7,40 – 7,45]	23	0,569
PO2-a	76,30 [62,83 – 95,58]	12	75,30 [58,50 – 79,60]	23	0,610
Marcadores de gasometría venosa					
Marcador	G0 (n = 34)	n	G1 (n = 52)	n	p
Caio-v	4,75 [4,66 – 4,84]	12	4,83 [4,62 – 4,88]	11	0,841
FCOHb-v	1,15 [1 – 1,78]	12	0,7 [0,6 – 1,10]	11	0,070
FHHb-v	29,15 [4 – 41,33]	12	57,60 [38,70 – 62,60]	11	0,051
FIO2-v	21 [21 – 21]	12	21 [21 – 21]	11	> 0,999
FMeHb-v	0,90 [0,55 – 1,03]	12	0,80 [0,50 – 0,80]	11	0,313
FO2Hb-v	68,75 [56,60 – 93,95]	12	41,20 [35,90 – 59,60]	11	0,024
Lact-v	1,45 [1,28 – 2,85]	12	1,10 [0,8 – 1,90]	11	0,097
O2Sat-v	70,25 [57,75 – 95,93]	12	41,80 [36,40 – 60,60]	11	0,032
PCO2-v	40,20 [37,53 – 45,58]	12	48,20 [37,40 – 50,80]	11	0,144

pH-v	7,39 [7,36 – 7,45]	12	7,39 [7,36 – 7,41]	11	0,582
pO2-v	39 [32,10 – 84,45]	12	25,30 [23,20 – 35,30]	11	0,039

Leyenda: Caio: calcio iónico (mg/dL); FCOHb: fracción de carboxihemoglobina (%); FHHb: fracción de desoxihemoglobina (%); FIO2: fracción inspirada de oxígeno (%); FMeHb: fracción de metahemoglobina (%); FO2Hb: fracción de oxihemoglobina (%); Lact: lactato (mmol/L); O2Sat: saturación de oxígeno (%); PCO2: presión parcial de dióxido de carbono (mmHg); PO2: presión parcial de oxígeno (mmHg).

Fuente: Elaboración propia.

Discusión

El estudio realizado sugiere que determinados parámetros de la analítica y de la gasometría del momento del diagnóstico, así como el valor CT de la PCR inicial de SARS-CoV-2, podrían ser marcadores potenciales de detección persistente de SARS-CoV-2 en la nasofaringe. En el contexto de colapso sanitario vivido durante el año 2020 predecir precozmente en qué pacientes la infección por SARS-CoV-2 se extenderá de manera persistente podría haber facilitado el manejo y el seguimiento de los pacientes, además de reducir la gran demanda de pruebas diagnósticas.

Conocer las dinámicas del virus y los factores que influyen en su presencia prolongada y en su velocidad de aclaramiento podría facilitar el manejo clínico del paciente. Posibles teorías que explican la persistencia de la infección son la presencia del virus en reservorios, como el epitelio intestinal durante largos períodos de tiempo, la tormenta inflamatoria o una respuesta inmune aberrante y desregulada.⁽¹²⁾ Se han propuesto diversos biomarcadores para determinar el pronóstico del paciente infectado por SARS-CoV-2,^(6,7,8) pero los parámetros relacionados con la persistencia de la infección han sido menos estudiados. Solamente marcadores muy inespecíficos como la fiebre o la saturación de oxígeno podrían estar implicados en la aparición de este fenómeno.⁽¹³⁾ Según Joukar y otros casi un tercio de los pacientes hospitalizados por COVID-19 conservaron la carga viral en el tracto nasofaríngeo cuando recibieron el alta hospitalaria.⁽¹⁴⁾

Se estima que la mitad de los contagios de SARS-CoV-2 se pueden atribuir a pacientes asintomáticos,⁽¹⁵⁾ que se detectan únicamente mediante cribados poblacionales generales. Por ello, se requieren herramientas útiles, tanto en pacientes sintomáticos como en asintomáticos. En este sentido, en este estudio el grupo control reportó valores CT superiores al grupo de casos en ambos tipos de pacientes. Igualmente, los resultados fueron independientes de las pruebas radiológicas, por lo que estos hallazgos podrían tener un gran impacto en escenarios de sobrecarga del sistema sanitario.

El valor CT depende del procedimiento, el gen diana y la calidad de la muestra, por lo que su interpretación puede resultar controvertida.^(16,17) La Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica ha estipulado que el valor CT resulta de utilidad siempre que sea interpretado por personal entrenado y se tenga en cuenta la sintomatología del paciente.⁽¹⁸⁾

Valores elevados de dímero D evidencian un incremento del proceso de coagulación y se asocian con cursos clínicos de mayor gravedad y probabilidad de fallecimiento en pacientes con COVID-19, por lo que pueden considerarse un marcador pronóstico. Este estudio sugiere que dicho parámetro podría ser útil también para conocer la persistencia de la detección de SARS-CoV-2.⁽¹⁹⁾ Por otro lado, otros marcadores de infección, como el fibrinógeno y el tiempo de protrombina, resultaron elevados en ambos grupos de pacientes estudiados, por lo que su valor como marcadores de persistencia no está claro.

Se estima que los pacientes que experimentan un curso clínico más grave por COVID-19 presentan una disminución en la concentración de linfocitos, probablemente debido a que los altos niveles de citoquinas proinflamatorias inducen su apoptosis.^(20,21,22) El presente trabajo sugiere que esto ocurre en mayor medida en pacientes con detección persistente. Además, durante la infección por SARS-CoV-2 podría incrementarse la capacidad del organismo para formar monocitos.⁽²³⁾ Los pacientes con detección persistente presentaron un porcentaje de monocitos cercanos al 10 %, el valor máximo considerado como normal. Un trabajo previo muestra que en pacientes con COVID-19 el LMR (*lymphocyte-to-monocyte ratio*) fue significativamente menor y en este estudio se sugiere la

utilidad adicional del índice para determinar la persistencia de la positividad de las PCR.⁽²⁴⁾

Los pacientes con detección persistente presentaron niveles de amilasa significativamente mayores, si bien el efecto del virus SARS-CoV-2 sobre el páncreas es controvertido. Liu y otros determinaron que la infección por este virus induce daño pancreático, pero la hiperamilasemia puede darse en pacientes con diversas enfermedades, por lo que su valor como marcador es poco específico.⁽²⁵⁾ De cualquier manera, los resultados sugieren que un incremento de sus niveles podría relacionarse con la detección persistente de SARS-CoV-2. La proteína C reactiva es un reactante de fase aguda que se utiliza como marcador pronóstico de procesos inflamatorios y/o infecciosos. Sus niveles elevados se asocian con la formación de lesiones pulmonares en fases tempranas de COVID-19.⁽²⁶⁾ La investigación sugiere que este parámetro también podría actuar como marcador de persistencia de la detección.

El deterioro de la función pulmonar durante la infección por SARS-CoV-2 hace que los mecanismos de compensación que aseguran un buen aporte de oxígeno a los tejidos sean de gran relevancia. Algunos autores han encontrado un aumento de las fracciones elevadas de la metahemoglobina y la carboxihemoglobina estimadas en la gasometría arterial en pacientes COVID-19, que desarrollan cuadros graves, por lo que podrían considerarse marcadores pronósticos, aunque otros autores sostienen que su nivel es normal en el momento del ingreso.^(27,28,29) Además, la metahemoglobina podría tener propiedades proinflamatorias, por lo que sus niveles elevados podrían desarrollar algún papel en la tormenta de citoquinas desatada en estos pacientes.^(30,31) En el presente estudio los pacientes con detección persistente presentaron una fracción de metahemoglobina mayor, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa y este parámetro podría aumentar por diversas causas.

En cuanto a los valores de los marcadores de la gasometría venosa han sido poco estudiados y están influidos por diversas alteraciones metabólicas, pero pueden ofrecer información sobre la oxigenación celular. Se encontraron diferencias significativas en cuanto a una fracción de desoxihemoglobina mayor y una menor saturación de oxígeno en los pacientes con detección persistente.

Para minimizar el riesgo de transmisión viral varios países han respaldado una estrategia basada en negativización de la PCR para la interrupción del aislamiento domiciliario. No tener la certeza de si los pacientes recuperados, que son persistentemente positivos, pueden seguir diseminando el virus implica que algunos hayan permanecido en aislamiento durante mucho tiempo con una gran repercusión social y económica. Conocer el perfil analítico del paciente con detección persistente de SARS-CoV-2 respaldaría el diseño de protocolos de seguimiento sostenibles y disminuiría el consumo de pruebas.

Este estudio tuvo las limitaciones propias de los estudios retrospectivos, como el sesgo de información. Es posible que un número de pacientes mayor arrojara más resultados significativos. Por otro lado, existe conciencia de que no todos los pacientes infectados llegan a desarrollar anticuerpos por diversas causas. Además, la positividad de la PCR después de la recuperación no implica necesariamente la presencia de un virus viable o transmisible, algo que solamente podría demostrarse mediante cultivos celulares del virus, técnicas que por su dificultad y lentitud no se utilizan en diagnóstico clínico. Así, la duración óptima de la cuarentena requerida después de la recuperación clínica para prevenir totalmente la transmisión es incierta, sobre todo teniendo en cuenta que puede producirse una transmisión asintomática. Por último, no se incluyó la monitorización de los marcadores estudiados, aunque se consideró que determinar cómo evolucionan podría ser de gran utilidad para describir con mayor precisión qué órganos y sistemas se ven afectados en mayor medida en pacientes con detección persistente.

Conclusiones

Como conclusión, el estudio sugiere que el valor CT de la PCR inicial de SARS-CoV-2 se relaciona con la persistencia de la positividad de dicha PCR, independientemente de la sintomatología del paciente, su patrón radiológico o del equipo de PCR utilizado. Además, algunos marcadores de la analítica y la gasometría rutinaria del paciente, tales como la amilasa, la fracción de desoxihemoglobina venosa o la saturación de oxígeno venoso podrían relacionarse también con este fenómeno. Aunque las determinaciones analíticas podrían no ser suficientes por sí mismas para sustituir a la detección de material genético del

virus, en función de predecir infecciones persistentes, sí podrían apoyar este diagnóstico, al permitir la optimización de recursos en el laboratorio y la correcta planificación de medidas socio-sanitarias.

Agradecimientos

Agradecemos al personal del laboratorio de microbiología su dedicación al diagnóstico de todas las patologías infecciosas, en especial del COVID-19.

Referencias bibliográficas

1. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020;5:536-44. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>
2. Legido-Quigley H, Mateos-García JT, Campos VR, Gea-Sánchez M, Muntaner C, McKee M. The resilience of the Spanish health system against the COVID-19 pandemic. *Lancet Public Health.* 2020 [acceso 05/08/2020];5:e251-2. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7104264/>
3. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Soucy JPR, Westwood D, *et al.* Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27:520-31. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.12.018>
4. Qian GQ, Chen XQ, Lv DF, Ma AHY, Wang LP, Yang NB, *et al.* Duration of SARS-CoV-2 viral shedding during COVID-19 infection. *Infectious Diseases.* 2020;52:511-2. DOI: <https://doi.org/10.1080/23744235.2020.1748705>
5. Fu Y, Li Y, Guo E, He L, Liu J, Yang B, *et al.* Dynamics and Correlation Among Viral Positivity, Seroconversion, and Disease Severity in COVID-19: A Retrospective Study. *Ann Intern Med.* 2021;174:453-61. DOI: <https://doi.org/10.7326/M20-3337>
6. Kermali M, Khalsa RK, Pillai K, Ismail Z, Harky A. The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19 - A systematic review. *Life Sci.* 2020;254:117788. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117788>

7. Malik YA. Properties of Coronavirus and SARS-CoV-2. *Malays J Pathol.* 2020;42:3-11. PMID: 32342926
8. Julián-Jiménez A, Candel-González FJ, González Del Castillo J. Usefulness of inflammation and infection biomarkers in the Emergency Department. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32:177-90. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2013.01.005>
9. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19:141-54. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>
10. Jiang F, Deng L, Zhang L, Cai Y, Cheung CW, Xia Z. Review of the Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J Gen Intern Med.* 2020;35:1545-9. DOI: <https://doi.org/0.1007/s11606-020-05762-w>
11. Tutorial para evaluación e informe de la radiografía. SERAM. 35º Congreso Nacional SERAM. Edición Virtual, 19 al 26 mayo, 2021 [acceso 28/06/2021]. Disponible en: <https://seram.es/index.php/informacion/noticias/1424-tutorial-para-evaluacion-e-informe-de-la-radiografia-de-torax-en-la-infeccion-covid-19?iccaldate=2020-04-1>
12. Chang D, Zhao P, Zhang D, Dong JH, Xu Z, Yang G, *et al.* Persistent Viral Presence Determines the Clinical Course of the Disease in COVID-19. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020 [acceso 30/08/2021];8:2585-91.e1. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7305869/>
13. Li TZ, Cao ZH, Chen Y, Cai MT, Zhang LY, Xu H, *et al.* Duration of SARS-CoV-2 RNA shedding and factors associated with prolonged viral shedding in patients with COVID-19. *J Med Virol.* 2021;93:506-12. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.26280>
14. Joukar F, Yaghubi Kalurazi T, Khoshsorour M, Taramian S, Mahfoozi L, Balou HA, *et al.* Persistence of SARS-CoV-2 RNA in the nasopharyngeal, blood, urine, and stool samples of patients with COVID-19: a hospital-based longitudinal study. *Virol J.* 2021 [acceso 30/08/2021];18:134. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8248752/>
15. Johansson MA, Quandelacy TM, Kada S, Prasad PV, Steele M, Brooks JT, *et al.* SARS-CoV-2 Transmission from People without COVID-19 Symptoms. *JAMA Netw Open.* 2021;4:e2035057. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.35057>

16. Buchta C, Görzer I, Chiba P, Camp JV, Holzmann H, Puchhammer-Stöckl E, *et al.* Variability of cycle threshold values in an external quality assessment scheme for detection of the SARS-CoV-2 virus genome by RT-PCR. *Clin Chem Lab Med.* 2021;59:987-94. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-1602>
17. van Kasteren PB, van der Veer B, van den Brink S, Wijsman L, de Jonge J, van den Brandt A, *et al.* Comparison of seven commercial RT-PCR diagnostic kits for COVID-19. *J Clin Virol.* 2020;128:104412. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104412>
18. García F, Melón S, Navarro D, Paño JR, Galán JC. Organización del diagnóstico de SARS-CoV-2 y estrategias de optimización. Documentos Diagnóstico Microbiológico SEIMC (Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica).
19. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395:1054-62. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
20. Velázquez S, Madurga R, Castellano JM, Rodríguez-Pascual J, de Aguiar Diaz Obregón SR, Jimeno S, *et al.* Hemogram-derived ratios as prognostic markers of ICU admission in COVID-19. *BMC Emerg Med.* 2021;21:89. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12873-021-00480-w>
21. Khalid A, Ali Jaffar M, Khan T, Abbas Lail R, Ali S, Aktas G, *et al.* Hematological and biochemical parameters as diagnostic and prognostic markers in SARS-COV-2 infected patients of Pakistan: a retrospective comparative analysis. *Hematology.* 2021;26:529-42. DOI: <https://doi.org/10.1080/16078454.2021.1950898>
22. Liao YC, Liang WG, Chen FW, Hsu JH, Yang JJ, Chang MS. IL-19 induces production of IL-6 and TNF-alpha and results in cell apoptosis through TNF-alpha. *J Immunol.* 2002;169:4288-97. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.169.8.4288>
23. Jafarzadeh A, Chauhan P, Saha B, Jafarzadeh S, Nemati M. Contribution of monocytes and macrophages to the local tissue inflammation and cytokine storm in COVID-19: Lessons from SARS and MERS, and potential therapeutic interventions. *Life Sci.* 2020;257:118102. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118102>

24. Eissa M, Shaarawy S, Abdellateif MS. The Role of Different Inflammatory Indices in the Diagnosis of COVID-19. *Int J Gen Med.* 2021;14:7843-53. DOI: <https://doi.org/10.2147/IJGM.S337488>
25. Liu F, Long X, Zhang B, Zhang W, Chen X, Zhang Z. ACE2 Expression in Pancreas May Cause Pancreatic Damage After SARS-CoV-2 Infection. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18:2128-30. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.04.040>
26. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, *et al.* Dysregulation of Immune Response in Patients with Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020;71:762-8. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>
27. Alamdari DH, Moghaddam AB, Amini S, Keramati MR, Zarmehri AM, Alamdari AH, *et al.* Application of methylene blue -vitamin C -N-acetyl cysteine for treatment of critically ill COVID-19 patients, report of a phase-I clinical trial. *Eur J Pharmacol.* 2020;885:173494. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173494>
28. Soltan AA, Kouchaki S, Zhu T, Kiyasseh D, Taylor T, Hussain ZB, *et al.* Artificial intelligence driven assessment of routinely collected healthcare data is an effective screening test for COVID-19 in patients presenting to hospital. 2020 [acceso 24/11/2021]. 2020;20:148361. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.07.20148361v1>
29. Paccaud P, Castanares-Zapatero D, Gerard L, Montiel V, Wittebole X, Collienne C, *et al.* Arterial Carboxyhemoglobin Levels in COVID-19 Critically Ill Patients. Review. 2020 [acceso 24/11/2021]. Disponible en: <https://www.researchsquare.com/article/rs-68522/v1>
30. Liu X, Spolarics Z. Methemoglobin is a potent activator of endothelial cells by stimulating IL-6 and IL-8 production and E-selectin membrane expression. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2003;285:C1036-46. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00164.2003>
31. Ragab D, Salah Eldin H, Taeimah M, Khattab R, Salem R. The COVID-19 Cytokine Storm; what we Know So Far. *Front Immunol.* 2020;11:1446. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01446>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: José María López-Pintor, Ángel Arias Arias, María Ángeles Asencio Egea.

Curación de datos: José María López-Pintor, Ángel Arias Arias, Óscar Herráez Herrera.

Análisis formal: Ángel Arias Arias, Óscar Herráez Herrera.

Investigación: José María López-Pintor, Javier Sánchez-López, Jorge Gaitán Pitera, María Huertas Vaquero, María Ángeles Asencio Egea.

Metodología: José María López-Pintor, María Ángeles Asencio Egea.

Supervisión: María Ángeles Asencio Egea.

Validación: José María López-Pintor, Ángel Arias Arias, María Ángeles Asencio Egea.

Visualización: José María López-Pintor, Ángel Arias Arias, María Ángeles Asencio Egea.

Redacción – borrador original: José María López-Pintor, María Ángeles Asencio Egea.

Redacción – revisión y edición: José María López-Pintor, María Ángeles Asencio Egea.