

NOTA DE CAMPO

Recibida: 6/3/2022
 Aceptada: 3/5/2022
 Publicada: 1/6/2022

e202206044

e1-e5

*Persistently positive
 PCR after COVID-19.
 How to diagnose reinfections?*

Los autores declaran
 que no existe ningún
 conflicto de intereses

CORRESPONDENCIA

Juan Gómez-Salgado

Área de Medicina Preventiva
 y Salud Pública.
 Facultad de Ciencias del Trabajo.
 Campus de El Carmen.
 Universidad de Huelva.
 Avenida 3 de marzo, s/n.
 CP 21071. Huelva. España.
 salgado@uhu.es

CITA SUGERIDA

Coronado-Vázquez V, Ramírez-Durán MV,
 García Aragón C, Gómez-Salgado J.
 PCR persistentemente positiva
 tras la COVID-19. ¿Cómo diagnosticar
 las reinfecciones? Rev Esp Salud Pública.
 2022; 96: 1 de junio e202206044.

PCR persistentemente positiva tras la COVID-19. ¿Cómo diagnosticar las reinfecciones?

AUTORES

Valle Coronado-Vázquez (1,2,3) Celia García Aragón (5)
 M^º del Valle Ramírez-Durán (4) Juan Gómez-Salgado (6,7)

FILIACIONES

- (1) Grupo B21-20R. Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS). Zaragoza. España.
- (2) Centro de Salud Las Cortes. Servicio Madrileño de Salud. Madrid. España.
- (3) Universidad Francisco de Vitoria. Madrid. España.
- (4) Universidad de Extremadura. Plasencia (Cáceres). España.
- (5) Centro de Salud de Illescas. Servicio de Salud de Castilla La Mancha. Toledo. España.
- (6) Área de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad de Huelva. Huelva. España.
- (7) Universidad Espíritu Santo. Guayaquil. Ecuador.

RESUMEN

La persistencia de una prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) positiva durante un tiempo prolongado en pacientes que han presentado un síndrome respiratorio grave asociado a coronavirus puede interferir en el diagnóstico de las reinfecciones, ocasionando así falsos positivos de la enfermedad, con las implicaciones que ello tiene para la necesidad de aislamiento y, en consecuencia, para la Salud Pública.

Presentamos aquí la experiencia de una paciente con PCR positiva de ocho meses de evolución a la que se le diagnosticó erróneamente una reinfección de COVID-19 por una gastroenteritis aguda, resultando en realidad ser una infección por *Campylobacter jejuni*.

PALABRAS CLAVE // Coronavirus; COVID-19; PCR persistentemente positiva.

ABSTRACT

Persistence of a long-term positive polymerase chain reaction (PCR) test in patients with severe coronavirus-associated respiratory syndrome may interfere with the diagnosis of reinfections, causing false positives of the disease, with the potential implications to determine the need for isolation and, consequently, for Public Health.

In these field notes we present the experience of a patient with positive PCR of eight months of evolution to which an erroneous diagnosis of COVID-19 reinfection was made due to a gastrointestinal disease, resulting in a *Campylobacter jejuni* infection.

KEYWORDS // Coronavirus; COVID-19; PCR Persistently positive.

INTRODUCCIÓN

LA PERSISTENCIA DE UNA PCR POSITIVA tras la infección por la COVID-19, en pacientes que presentan un cultivo del virus negativo, ha sido descrita en varias series de casos, lo que se puede explicar desde diferentes teorías (1). Esta es una de las razones dadas para que en la práctica asistencial se haya optado por considerar los criterios clínicos, y no los analíticos, en la finalización del aislamiento de los pacientes.

En el diagnóstico de la COVID-19 hay que tener en cuenta varios factores como la sintomatología, el resultado de la PCR y, cuando se considere necesario, las pruebas serológicas, a pesar de la ambigüedad existente con estas últimas. Mientras que en algunos estudios se ha descrito que un 100% de los pacientes con la COVID-19 presentan anticuerpos positivos, en otros casos no parecen desarrollarlos (2). Sin embargo, aún con limitaciones, las pruebas de anticuerpos se han utilizado para conocer la progresión de la enfermedad (3).

La reinfección por SARS-CoV-2 ha sido poco notificada a lo largo de la pandemia. En una revisión sistemática se encontró una tasa de reinfección del 0% al 1,1%, aunque ninguno de los estudios incluidos notificó un aumento del riesgo a lo largo del tiempo (4). La tasa de reinfección aumenta en las personas mayores, sobre todo las que se encuentran en centros sociosanitarios, los pacientes inmunocomprometidos y los que refieren comorbilidades o riesgo de exposición (5).

Con fines epidemiológicos, una reinfección por SARS-CoV-2 se define como *la recidiva de síntomas con una prueba PCR positiva después de 90 días tras un resultado positivo inicial de la prueba* (6).

El objetivo de esta nota de campo fue presentar una experiencia para discutir el diagnóstico diferencial entre una reinfección por la COVID-19 y una PCR persistentemente posi-

tiva, con el objetivo de que contribuyera a la práctica clínica de la Atención Primaria y la Salud Pública.

PRESENTACIÓN DE LA EXPERIENCIA

PRESENTAMOS AQUÍ LA EXPERIENCIA EN Atención Primaria del caso de una paciente con PCR positiva a los ocho meses de una infección por SARS-CoV-2.

Se trataba de una mujer de 71 años, inmunocompetente, que había sido diagnosticada en Atención Primaria de gastroenteritis y neumonía por SARS-CoV-2, lo que causó su ingreso hospitalario durante una semana, sin disponer de resultados de PCR al alta. En los servicios de salud de España se ha consensuado la estrategia clínica basada en síntomas para determinar el final del aislamiento, por lo que en la población general no se confirma la negatividad de la PCR tras la recuperación clínica.

Ocho meses después, en la segunda ola pandémica, la paciente presentó un cuadro prolongado de gastroenteritis, con fiebre y diarrea, semejante al padecido durante la COVID-19. Ante la sospecha clínica de una reinfección, se realizó una PCR de exudado nasofaríngeo que resultó positiva. En este intervalo de tiempo, la paciente había sido vacunada frente a la COVID-19.

Como posibles diagnósticos diferenciales se planteó la reinfección por SARS-CoV-2, o bien un caso de PCR positiva de forma prolongada coincidiendo con una infección gastrointestinal por otro patógeno.

Ante la imposibilidad de realizar un cultivo del virus o una Ct de RT-qPCR, debido a estar reservada al personal sanitario, se solicitó una serología que mostró IgM negativa e IgG positiva para SARS-CoV-2, sugiriendo una infección pasada. En el coprocultivo se detectó crecimiento de *Campylobacter jejuni*, que justificaba el cuadro clínico de la paciente.

PCR persistentemente positiva tras la COVID-19. ¿Cómo diagnosticar las reinfecciones?

VALLE
CORONADO-
VÁZQUEZ
et al.

DISCUSIÓN



INFORMAMOS EN ESTA NOTA DE CAMPO del caso de una paciente inmunocompetente donde persistió la PCR positiva durante ocho meses tras un síndrome respiratorio agudo severo asociado a coronavirus, no encontrando en la literatura científica revisada periodos tan prolongados de positividad.

Se ha establecido que la PCR puede permanecer positiva hasta 4 semanas, aunque el tiempo de infectividad es menor. La relación entre la duración de la positividad de la PCR y la infectividad del virus es relevante para la toma de decisiones en la práctica clínica y la Salud Pública (7).

En una revisión de casos se estima entre un 2,4% y un 69,2% de pacientes con PCR positiva de forma prolongada (8). Zheng *et al.* (9) establecen una relación entre la mayor duración en la diseminación del virus con una media de unos 14 días (en lugar de los 10 días que se establecen de forma habitual) y la PCR positiva a lo largo del tiempo.

Entre las posibles causas de la persistencia de pruebas positivas para el SARS-CoV-2 tras el periodo de recuperación se encuentran: los falsos positivos en la PCR debido a la contaminación durante las pruebas de laboratorio o la reactividad cruzada con otros coronavirus humanos; la diseminación intermitente del virus; la exposición a una superficie ambiental contaminada después del alta; y la reactivación viral o reinfección con otra cepa de SARS-CoV-2 (10). Para distinguir entre estas dos últimas es necesario un estudio genético de los virus, estando la reinfección más relacionada con el grado de inmunosupresión del paciente (11).

En algunos estudios se ha descrito una disminución en la eliminación del virus por parte de las mucosas como causa de una PCR que permanece positiva en el tiempo (9,12).

La PCR del exudado nasofaríngeo/orofaríngeo se considera el estándar para el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2, presentando una alta sensibilidad (85%-90%) y especificidad (99,5%), pero una de sus limitaciones está en no determinar la carga viral con capacidad infectiva y, por lo tanto, no poder establecer una correlación entre los resultados positivos y la transmisión del virus.

Para identificar la viabilidad del virus hay que determinar el número de ciclos (Ct) de PCR necesarios para que la prueba sea positiva, estableciendo un rango de valores con una relación inversa, de forma que a mayor cantidad de ácido ribonucleico (ARN) en la muestra habrá un número de Ct más bajo (13,14). En cualquier caso, aunque el valor del Ct se correlaciona con el cultivo viral, para determinar la contagiosidad o no del paciente también hay que tener en consideración los síntomas presentes en cada momento (15).

En el caso que describimos no se solicitó Ct de PCR porque, en la segunda ola pandémica, esta prueba diagnóstica solo estaba disponible para los casos de PCR positiva persistente en algunos colectivos como los sanitarios o los trabajadores de centros sociosanitarios, y no en la población general, donde en todo momento han prevalecido los criterios clínicos sobre los analíticos para determinar la duración de los aislamientos.

Se consideró que la detección de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 podía contribuir a aclarar el diagnóstico.

Aunque los niveles más altos de anticuerpos se detectan en la segunda y tercera semana desde el comienzo de la clínica, pueden estar positivos desde los primeros días, persistiendo la IgG hasta más allá de la séptima semana (16). La prueba de determinación de anticuerpos, con una especificidad del 90%-99%, ha mostrado utilidad en el diagnóstico de una infección pasada (17).

La persistencia de la inmunidad protectora tras la infección por el SARS-CoV-2 es importante en cuanto que se relaciona con la reinfección. Se han encontrado resultados en los que el fallo inmunitario puede permitir la persistencia del virus en el huésped y la reinfección (18), por lo que las pruebas serológicas podrían ser útiles en la vigilancia y toma de decisiones al alta hospitalaria.

En el caso de la paciente referida, el diagnóstico diferencial se hizo con una posible reinfección, en lugar de una reactivación, ya que el lapso entre el alta hospitalaria y la PCR positiva fue superior a dos meses (19), aunque finalmente se confirmó el diagnóstico de infección por *Campylobacter* como causa de los síntomas clínicos que presentaba.

En conclusión, hemos discutido aquí el caso de una paciente con una PCR positiva después de 8 meses tras la recuperación de una infección grave por el SARS-CoV-2, considerando como hipótesis más válida el que se trate de la ineficacia en la eliminación del ARN viral de la mucosa nasofaríngea.

Es conveniente realizar varias pruebas para hacer el diagnóstico diferencial entre una reinfección y la persistencia de una PCR positiva, mejorando así el conocimiento sobre el comportamiento del virus y las reinfecciones, lo que es clave para las decisiones en Salud Pública. ©

BIBLIOGRAFÍA



1. Ikegami S, Benirschke R, Flanagan T, Tanna N, Klein T, Elue R, Deboz P, Mallek J, Wright G, Guariglia P, Kang J, Gniadek TJ. *Persistence of SARS-CoV-2 nasopharyngeal swab PCR positivity in COVID-19 convalescent plasma donors*. *Transfusion*. 2020 Dec;60(12):2962-2968.
2. Zhao J, Yuan Q, Wang H *et al*. *Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with novel coronavirus disease 2019*. *Clin Infect Dis*. 2020;71(16):2027-2034.
3. Long QX, Liu BZ, Deng HJ *et al*. *Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19*. *Nat Med*. 2020;26(6):845-848.
4. O Murchu E, Byrne P, Carty PG, De Gascun C, Keogan M, O'Neill M, Harrington P, Ryan M. *Quantifying the risk of SARS-CoV-2 reinfection over time*. *Rev Med Virol*. 2022 Jan;32(1):e2260.
5. Fakhroo A, AlKhatib HA, Al Thani AA, Yassine HM. *Reinfections in COVID-19 Patients: Impact of Virus Genetic Variability and Host Immunity*. *Vaccines (Basel)*. 2021 Oct 12;9(10):1168.
6. Yahav D, Yelin D, Eckerle I, Eberhardt CS, Wang J, Cao B, Kaiser L. *Definiciones para la reinfección, recaída y repositividad de la PCR de la enfermedad por coronavirus 2019*. *Clin. Microbiol. Infecta*. 2021; 27:315-318.
7. Kandetu TB, Dziuban EJ, Sikuvi K *et al*. *Persistence of Positive RT-PCR Results for Over 70 Days in Two Travelers with COVID-19* [**PUBLICADO ONLINE COMO AHEAD OF PRINT**, 2020 Nov 19]. *Disaster Med Public Health Prep*. 2020;1-2.
8. Dao TL, Hoang VT, Gautret P. *Recurrence of SARS-CoV-2 viral RNA in recovered COVID-19 patients: a narrative review*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021 Jan;40(1):13-25.
9. 9-Zheng J, Zhou R, Chen F, Tang G, Wu K, Li F, Liu H, Lu J, Zhou J, Yang Z, Yuan Y, Lei C, Wu X. *Incidence, clinical course and risk factor for recurrent PCR positivity in discharged COVID-19 patients in Guangzhou, China: A prospective cohort study*. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020;14(8): e0008648.

PCR persistentemente positiva tras la COVID-19. ¿Cómo diagnosticar las reinfecciones?

VALLE
CORONADO-
VÁZQUEZ
et al.

Rev Esp Salud Pública
Volumen 96
1/6/2022
e202206044

- 10.** Gao Z, Xu Y, Guo Y, Xu D, Zhang L, Wang X, Sun C, Qiu S, Ma K. *A systematic review of re-detectable positive virus nucleic acid among COVID-19 patients in recovery phase.* Infect Genet Evol. 2020 Nov;85:104494. doi: 10.1016/j.meegid.2020.104494. Epub 2020 Aug 5.
- 11.** Zhou X, Zhou J, Zhao J. *Recurrent pneumonia in a patient with new coronavirus infection after discharge from hospital for insufficient antibody production: a case report.* BMC Infect Dis. 2020;20:500.
- 12.** Duggan NM, Ludy SM, Shannon BC, Reisner AT, Wilcox SR. *Is novel coronavirus 2019 reinfection possible? Interpreting dynamic SARS-CoV-2 test results.* Am J Emerg Med. 2021;256.e1–256.e3.
- 13.** Tom MR, Mina MJ. *To Interpret the SARS-CoV-2 Test, Consider the Cycle Threshold Value.* Clin Infect Dis. 2020 Nov 19;71(16):2252-2254.
- 14.** Serrano-Cumplido A, Ruiz Garcia A, Segura-Fragoso A, Olmo-Quintana V, Micó Pérez RM, Barquilla-García A, Morán-Bayón A. *Aplicación del valor umbral del número de ciclos (Ct) de PCR en la COVID-19 [Application of the PCR number of cycle threshold value (Ct) in COVID-19].* Semergen. 2021 Jul-Aug;47(5):337-341.
- 15.** Romero-Gómez MP, Gómez-Sebastián S, Cendejas-Bueno E, Montero-Vega MD, Mingorance J *et al.* *Ct value is not enough to discriminate patients harbouring infective virus.* J Infect. 2021;82:e35–e37.
- 16.** Xiao AT, Gao C, Zhang S. *Profile of specific antibodies to SARS-CoV-2: The first report.* J Infect. 2020 Jul;81(1):147-178.
- 17.** García F, Melón S, Navarro D, Paño JR, Galán JC. *Organización del diagnóstico de SARS-CoV-2 y estrategias de optimización.* Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Documentos SEIMC COVID-19. Ed: Paño JR, Galán JC. 2020. [seimc-rc-2020-COVID19-OrganizacionDiagnostico.pdf](#)
- 18.** Piri SM, Edalatfar M, Shool S, Jalalian MN, Tavakolpour S. *A systematic review on the recurrence of SARS-CoV-2 virus: frequency, risk factors, and possible explanations.* Infect. Dis. 2021;28:1-10.
- 19.** Perez G, Banon T, Gazit S, Moshe SB, Wortsman J, Grupel D *et al.* *Una proporción de reinfección de 1 a 1000 SARS-CoV-2 en miembros de un gran proveedor de atención médica en Israel: un informe preliminar.* medRxiv. (2021) 1–16.

PCR persistentemente positiva tras la COVID-19. ¿Cómo diagnosticar las reinfecciones?

VALLE
CORONADO-
VÁZQUEZ
et al.

Rev Esp Salud Pública
Volumen 96
1/6/2022
e202206044