



ACTUALIZACIONES

TIEMPO DE AISLAMIENTO Y PERIODO INFECCIOSO EN PACIENTES CON COVID 19 HOSPITALIZADOS

ISOLATION TIME AND INFECTIOUS PERIOD IN HOSPITALIZED COVID 19 PATIENTS

Dra. Guiselle Carol Cabrera Morales ¹, Dr. Iván Freddy Choque Vargas¹, Dr. Guillermo Urquiza Ayala ¹

RESUMEN

Se revisan las recomendaciones actuales de aislamiento y los criterios que se deben conocer para considerar a los pacientes que cursan con COVID, como potencialmente contagiosos. Se debe continuar utilizando las tasas de transmisión y seguir las recomendaciones de control y prevención de infecciones de los CDC para entornos de atención médica. El aislamiento ayuda a prevenir la transmisión del virus al separar a las personas infectadas con el virus de las que no lo están. Es básico por lo tanto discriminar esas situaciones clínicas y tener claros los criterios laboratoriales para tomar decisiones respecto al tiempo de aislamiento de los pacientes. Considerando la exposición del personal de salud y los pacientes hospitalizados se concluye que no necesaria la cuarentena para los asintomáticos que están al día con todas las dosis recomendadas de la vacuna contra el COVID-19 o que se han recuperado de la infección por SARS-CoV-2 en los 90 días anteriores, las posibles excepciones y el grupo de pacientes que deben someterse a pruebas, se describen en el desarrollo de este artículo.

Palabras clave

Transmisión hospitalaria, aislamiento, cuarentena

ABSTRACT

It reviews the current isolation recommendations and the criteria that must be known to consider patients who are with COVID, as potentially contagious. Transmission rates should continue to be used and CDC infection prevention and control recommendations for health care settings should be followed. Isolation helps prevent transmission of the virus by separating people infected with the virus from those who are not. It is therefore essential to discriminate these clinical situations and to be clear about the laboratory criteria to make decisions regarding the isolation time of patients. Considering the exposure of health personnel and hospitalized patients; it is concluded that quarantine is not necessary for asymptomatic patients who are up to date with all recommended doses of COVID-19 vaccine or who have recovered from SARS-CoV-2 infection in the previous 90 days, possible exceptions and the group of patients to be tested, are described in the development of this article.

Keywords

Nosocomial transmission, isolation, quarantine

¹ Unidad de Terapia Intermedia COVID, Hospital de Clínicas

INTRODUCCIÓN

La pandemia por COVID-19 ha tenido un impacto poblacional importante; y el mundo entero ha creado políticas de salud pública para evitar el contagio y su propagación en la humanidad; sin embargo, esto ha tenido una dinámica importante de acuerdo al comportamiento de la enfermedad, las variantes propias de la infección, y la adquisición y distribución de vacunas¹. Las nuevas recomendaciones de los niveles comunitarios de COVID-19 no se aplican en entornos de atención médica como hospitales y hogares de ancianos; para ello se debe continuar utilizando las tasas de transmisión y seguir las recomendaciones de control y prevención de infecciones de los CDC para entornos de atención médica.

⁽²⁾ El aislamiento ayuda a prevenir la transmisión del virus al separar a las personas infectadas con el virus de las que no lo están. Si alguien realiza una prueba de diagnóstico para COVID-19 y da positivo para SARS-CoV-2 o desarrolla síntomas de COVID-19, independientemente de si dio positivo o no para COVID-19 se debe implementar el tiempo de aislamiento de forma individualizada para evitar su propagación.⁽³⁾

DEFINICIONES:

- **CUARENTENA:** Tiempo de estadía en domicilio, durante al menos 5 días después de la exposición a alguien diagnosticado con COVID 19; según su estado de vacunación y refuerzo o antecedentes de infección previa en los últimos 90 días.⁽³⁾
 - **AISLAMIENTO:** Periodo de tiempo utilizado por alguien que tiene síntomas de COVID-19 o da positivo por el virus que causa COVID-19, incluso si no tiene síntomas.⁽³⁾
 - **CONTACTO CERCANO:** Dícese de una persona que estuvo a menos de 6 pies (1.8 metros) de distancia de una persona infectada (confirmado por laboratorio o con diagnóstico clínico) durante un total acumulativo de 15 minutos o más durante un período de 24 horas. Las personas que están expuestas a alguien con COVID-19 después de completar al menos 5 días de aislamiento no se consideran contactos cercanos.⁽³⁾
- Los pacientes con infección por SARS-CoV-2 pueden experimentar una variedad de manifestaciones clínicas, desde ningún síntoma hasta una enfermedad crítica. En general, los adultos con infección por SARS-CoV-2 se pueden agrupar en las siguientes categorías de gravedad de la enfermedad para guiar el estado clínico y de acuerdo a ello, el tiempo de aislamiento ⁽⁸⁾
- **INFECCIÓN ASINTOMÁTICA O PRESINTOMÁTICA:** Personas que dan positivo para SARS-CoV-2 usando una prueba virológica de amplificación de ácido nucleico [NAAT] o una prueba de antígeno, pero que no tienen síntomas consistentes con COVID-19.
 - **ENFERMEDAD LEVE:** Pacientes que tienen cualquiera de los signos y síntomas clásicos de COVID-19, pero que no tiene dificultad para respirar, disnea o imágenes de tórax anormales.
 - **ENFERMEDAD MODERADA:** Personas que muestran evidencia de enfermedad de las vías respiratorias inferiores durante la evaluación clínica o por imágenes; con niveles de saturación por debajo del objetivo (menor a 85% en la altura).
 - **ENFERMEDAD GRAVE:** Pacientes con saturación por debajo de 85% a aire ambiente en la altura, una relación entre la presión arterial parcial de oxígeno y la fracción de oxígeno inspirado $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 300$ mm Hg (corregida a la altura por la constante de 1.5), frecuencia respiratoria > 30 respiraciones/ min, o infiltrados pulmonares $> 50\%$.
 - **ENFERMEDAD CRÍTICA:** Individuos que tienen insuficiencia respiratoria,

shock séptico y/o disfunción multiorgánica.

Para comprender los aspectos que se detallan respecto a la clasificación de pacientes candidatos a prolongar aislamiento, se debe recordar la definición y grupo de pacientes considerados inmunodeprimidos; en este sentido, se puede definir a un huésped inmunocomprometido, a aquel que presenta un amplio espectro de inmunosupresión como tal; para ello se menciona específicamente a los pacientes con leucemia activa o linfoma, malignidad generalizada, anemia aplásica, enfermedad de injerto contra huésped, VIH con recuento de CD4 menor a 200, inmunodeficiencia congénita, radioterapia actual o reciente, trasplante de órgano sólido dentro de un año, o médula ósea trasplante dentro los dos años, además de aquellos cuyos trasplantes ocurrieron más de dos años atrás, pero que todavía están tomando medicamentos inmunosupresores. En general, estos pacientes son considerados según su nivel de inmunocompromiso, como moderados a gravemente comprometidos, y en el otro grupo de pacientes levemente inmunocomprometidos, agrupamos al resto de pacientes con hepatopatías crónicas, enfermos renales, cardiopatas, con patologías metabólicas, y cuadros neurológicos crónicos⁽²⁶⁾.

¿CUÁL ES EL TIEMPO DE AISLAMIENTO RECOMENDADO PARA PACIENTES CON REPORTE POSITIVO PARA COVID-19?

Para dar respuesta a la pregunta es importante revisar algunos puntos como:

Periodo de incubación y pico de carga viral: La mediana del período de incubación es de 4 a 5 días, con un rango de 2 a 7 días⁹. Aproximadamente el 98% de las personas infectadas que desarrollan síntomas lo hacen dentro de los 12 días⁽¹⁰⁾. Los niveles de ARN viral son detectables en el tracto respiratorio 2-3 días antes de que aparezcan los síntomas, por lo que la capacidad

de las personas asintomáticas y pre sintomáticas para transmitir el virus antes del inicio de los síntomas está bien documentada^{11, 12, 13}.

Duración de la positividad del PCR:

Al principio de la pandemia, la OMS y los CDC recomendaron la autorización basada en pruebas con al menos dos pruebas RT-PCR negativas para pacientes con Covid-19. Esta estrategia, sin embargo, puede conducir a un aislamiento prolongado, ya que algunos pacientes tienen ensayos positivos de RT-PCR durante semanas a meses⁽¹⁴⁾. Los pacientes más enfermos tienden a tener ARN detectable durante períodos más largos, pero la positividad prolongada de PCR RT también ocurre en individuos levemente enfermos y asintomáticos^(15, 16). Además, algunos pacientes se recuperan de Covid-19, tienen dos pruebas negativas y luego vuelven a dar positivo incluso en ausencia de nuevos síntomas⁽¹⁷⁾. También se relacionó dicho escenario con la calidad de muestra tomada⁽¹⁹⁾.

La prueba RT-PCR del SARS-CoV-2 proporciona cuantificación en tiempo real mediante la transcripción inversa del ARN del SARS-CoV-2 en el ADN (paso RT), y luego la realización de qPCR, durante la cual una señal de fluorescencia aumenta proporcionalmente a la cantidad de ácido nucleico amplificado, lo que permite una cuantificación precisa del ARN en la muestra. Si la fluorescencia alcanza un umbral especificado dentro de un cierto número de ciclos de PCR (CT Cycle Threshold), la muestra se considera un resultado positivo. El valor de CT está inversamente relacionado con la carga viral y cada aumento de 3.3 en el valor de CT refleja una reducción de 10 veces en el material de partida. Muchos ensayos de qPCR implican un corte de CT de 40 para considerar la prueba positiva, lo que permite la detección de muy pocas moléculas de ARN iniciales. Los pacientes en las primeras etapas de la infección generalmente tienen valores de CT entre 20 a 30 o menos⁽²⁰⁾. Los valores

de CT tienden a aumentar a partir de entonces, reflejando cantidades progresivamente más bajas de ARN viral a medida que la respuesta inmune elimina la infección.

Ahora está claro que la detección persistente de ARN no necesariamente se traduce en virus viables que puedan infectar a otros. Los fragmentos de ARN subgenómico se asocian estrechamente con vesículas intracelulares que los 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 (21).

La capacidad del SARS-CoV-2 para replicarse en células cultivadas es un mejor sustituto de la infectividad. En un estudio realizado por la IDSA de carácter transversal y retrospectivo, el objetivo fue determinar la relación entre los valores del ciclo de RT-PCR (Ct) para SARS-CoV-2 a partir de muestras respiratorias, además del inicio de los síntomas a la prueba y la infectividad en el cultivo celular. Se analizaron 90 muestras positivas para SARS-CoV-2 por RT-PCR desde el día de inicio de los síntomas (día 0) hasta 21 días después. Dentro de este rango de muestras, solo se observaron cultivos positivos hasta el día 8 después del inicio de los síntomas y el tiempo fue significativamente menor en muestras positivas para cultivo frente a las negativas de 3 (IQR, 2-4) días vs 7 (IQR, 4-11) días con una $P < .001$ significativa. La mediana del recuento de CT de todas las muestras fue de 23 (IQR, 17-32). Las muestras de cultivo positivas tuvieron un Ct significativamente menor en comparación con las muestras negativas de 17 (IQR, 16-18) vs 27 (IQR, 22-33); $P < .001$. Estos datos se pueden utilizar para orientar de manera eficiente los esfuerzos de búsqueda de casos mediante una mejor definición del período de riesgo máximo de transmisión (22). En otro estudio realizado por van Kampen et al, se tomó muestras de 129 pacientes hospitalizados con enfermedades graves o críticas, incluidos 30 pacientes

inmunosuprimidos. La mediana de la duración de la diseminación del virus infeccioso fue de 8 días después del inicio de los síntomas (Intervalo 5 a 11) y cae por debajo del 5% después de 15,2 días (intervalo de confianza [IC] del 95%: 13,4-17,2) ⁽²³⁾

Se presume que la población con inmunocompromiso elimina lentamente la carga viral, sin embargo en un estudio retrospectivo realizado por Abby Sung et al en 2022 se tuvo como objetivo determinar si el virus SARS-CoV-2 se puede recuperar en cultivo de células virales de adultos inmunocomprometidos (trasplante de órgano sólido, trasplante de médula ósea, neoplasia hematológica maligna u otra afección tratada con medicamentos inmunosupresores) con pruebas de RT-PCR persistentemente positivas en 21 días, se obtuvo una población de 20 pacientes y solo desarrollo en 2 pacientes el cultivo positivo, 6 dieron antígeno nasal positivo, se puede además apreciar que los niveles de CT fueron ascendentes con el tiempo y los hallazgos de este estudio respaldan informes previos que muestran que los pacientes inmunocomprometidos pueden tener cultivos celulares positivos de SARS-CoV-2 más allá de los 20 días y que los pacientes con neoplasias hematológicas malignas en la terapia de agotamiento de células B parecen tener un riesgo particularmente mayor (24).

Las personas que están gravemente enfermas con COVID-19, considerándose pacientes hospitalizados, que requirieron cuidados intensivos o asistencia respiratoria, además de las inmunocomprometidas de moderada a grave, pueden necesitar aislarse por más tiempo; también pueden requerir pruebas con una prueba viral para determinar cuándo pueden estar cerca de otros. Los CDC recomiendan un período de aislamiento de al menos 10 y hasta 20 días para las personas gravemente enfermas de COVID-19 y para las personas con sistemas inmunitarios debilitados ^(23, 24).

Transmisibilidad: Los datos sobre la duración de la recuperación viral en cultivo celular después del inicio 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 para diferentes intervalos de tiempo desde el inicio de los síntomas ⁽²⁵⁾. Hubo 2761 contactos estrechos de los 100 casos; la tasa de ataque secundario fue del 0,7% entre las 1818 personas con contacto con pacientes de casos 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%).

En general, los pacientes deben continuar usando el control de la fuente con aislamiento hasta que se resuelvan los síntomas o, para aquellos que nunca desarrollaron síntomas, hasta que cumplan con los criterios para finalizar el mismo, como se detalla a continuación.

SITUACIÓN 1: PACIENTES CON ENFERMEDAD LEVE A MODERADA QUE NO ESTAN INMUNOCOMPROMETIDOS DE FORMA MODERADA A GRAVE :

- Han pasado al menos 10 días desde que aparecieron los primeros síntomas, Y
- Han pasado al menos 24 horas desde la última fiebre sin el uso de medicamentos antifebriles, Y
- Los síntomas respiratorios y/o gastrointestinales han mejorado

SITUACIÓN 2: PACIENTES QUE ESTUVIERON ASINTOMÁTICOS A LO LARGO DE SU INFECCIÓN Y NO ESTÁN INMUNOCOMPROMETIDOS DE MODERADOS A GRAVES:

- Han pasado al menos 10 días desde la fecha de su primera prueba viral positiva.

SITUACIÓN 3: PACIENTES CON ENFERMEDADES GRAVES A CRÍTICAS Y QUE NO ESTAN INMUNOCOMPROMETIDOS DE FORMA MODERADA A GRAVE :

- Han pasado al menos 10 días y hasta 20 días desde que aparecieron los primeros síntomas, y
- Han pasado al menos 24 horas desde la última fiebre sin el uso de medicamentos antifebriles, y
- Los síntomas respiratorios y/o gastrointestinales han mejorado
- Se puede utilizar la estrategia basada en pruebas para informar la duración del aislamiento.

SITUACIÓN 4 PACIENTES INMUNOCOMPROMETIDOS DE MODERADOS A GRAVES (Independientemente de la gravedad del COVID):

Este grupo de pacientes, puede producir virus con capacidad de replicación más allá de los 20 días después del inicio de los síntomas o, para aquellos que estuvieron asintomáticos durante la infección, desde la fecha de su primera prueba viral positiva, por tales razones, las recomendaciones para terminar con el aislamiento, son diferentes:

- Se recomienda el uso de una estrategia basada en pruebas y la consulta con un especialista en enfermedades infecciosas; al respecto de la misma se deben verificar resultados negativos en al menos DOS muestras respiratorias consecutivas recolectadas con \geq 24 horas de diferencia analizadas mediante una prueba de antígeno o una prueba de amplificación de ácido nucleico.
- La fiebre debe desaparecer durante al menos 24 horas (sin el uso de medicamentos antifebriles) y la mejoría de otros síntomas. (excepto la pérdida del gusto y el olfato que

puede persistir durante semanas o meses después de la recuperación)

- Se sugiere volver a realizar la prueba para la infección por SARS-CoV-2 si los síntomas empeoran o regresan después de finalizar el aislamiento.
- Si un paciente tiene pruebas de amplificación de ácido nucleico persistentemente positivas más allá de los 30 días, las pruebas adicionales podrían incluir estudios moleculares o cultivo viral si está disponible.

¿QUÉ PRUEBA ES LA MÁS CERTERA PARA ACABAR CON EL AISLAMIENTO?

Los resultados negativos de las pruebas de antígeno, deben tratarse como casos presuntivos cuando se realiza el diagnóstico, y probablemente infecciosos cuando se realiza en el control de la fuente de transmisión, para pacientes seleccionados, como hemos mencionado en los puntos anteriores. Los resultados negativos no descartan la infección por SARS-CoV-2 y no deben utilizarse como la única base para tomar decisiones sobre el tratamiento o el manejo del paciente, incluidas las decisiones sobre el control de la infección. Para mejorar los resultados, las pruebas de antígeno deben usarse dos veces durante un período de tres días con al menos 24 horas y no más de 48 horas entre pruebas. ⁽⁵⁾

Una serie de estudios previos han descrito cohortes de individuos evaluados; de acuerdo a esto, tenemos investigaciones que consideraron retrospectivamente a 1014 pacientes infectados, de los cuales 413 (41 %) dieron negativo por RT-PCR en la presentación inicial. Xie et al. Identificó 167 pacientes infectados, de los cuales el 3 % dieron negativo por RT-PCR en la presentación inicial. Colmillo et al. Descubrió que la RT-PCR solo pudo identificar 36 de 51 pacientes (71 %) infectados con SARS-CoV-2 cuando se usaron hisopos tomados de 0 a 6 días después del inicio de los síntomas. Por otro lado, Liu et al. y Zhao et al. Demostraron que la proporción de

pruebas positivas entre los pacientes infectados se redujo cada semana después del inicio de los síntomas (6)

Considerando esto, y ante la ausencia de un método de cultivo in vivo para evaluar la replicación viral, se puede considerar una estrategia basada en pruebas, considerando los criterios anteriores, y en el contexto de un paciente con inmunodepresión moderada a grave o infección por COVID 19 grave a crítico, sea esta por NAAT o antígeno nasal, sin embargo, se prefiere reservar las pruebas de PCR RT para el diagnóstico más que para el control de la enfermedad.

RECOMENDACIONES GENERALES PARA EL PERSONAL DE SALUD

En general, un paciente que ha concluido la etapa de aislamiento según cualquiera de los criterios mencionados; podría seguir las recomendaciones estándar para la atención de pacientes; esto significa, que podría ser atendido como todo paciente que acude a la consulta o emergencias y que ha cursado con COVID 19 en los últimos 90 días, y considerando la transmisión del condado, en el caso más crítico por ejemplo, si esta se encontrara en el nivel 4 (de alta transmisión), se recomienda como siempre, usar los respiradores N95 aprobados por NIOSH, equivalentes o superiores, además de protección ocular y/o facial en las siguientes condiciones ⁽²⁾:

- Procedimientos que generan aerosoles
- Procedimientos quirúrgicos con mayor riesgo de transmisión (p. ej., que generen aerosoles potencialmente infecciosos o que involucren regiones anatómicas donde las cargas virales pueden ser más altas, como la nariz y la garganta, la oro faringe, y el tracto respiratorio).
- Atención de pacientes que no están al día con todas las dosis recomendadas de la vacuna COVID-19, si no puede usar el

control de fuente o si el área está mal ventilada.

MENSAJES CLAVE:

- Se debe clasificar a los pacientes según su grado de severidad por COVID 19 y el estado de inmunodepresión para tomar decisiones de aislamiento.
 - La prueba NAAT puede dar positivo por varias semanas y meses, independientemente del periodo de infectividad del paciente, y no en todos los casos debe permanecer con aislamiento.
 - Son necesarias dos pruebas negativas de NAAT o antígeno nasal, más remisión de síntomas para salir del aislamiento, solo en el grupo de pacientes con inmunodepresión moderada a grave y/o gravedad severa a crítica de la enfermedad por SARS COV2
 - Los procedimientos quirúrgicos, así como los que generan aerosoles, son seguros luego de completar el periodo de aislamiento según los criterios mencionados; sin embargo, en todos los casos, el personal de salud debe permanecer cumpliendo las fuentes de protección en ambientes hospitalarios.
- Se recomienda que en todo paciente de ingreso hospitalario tenga registrado la fecha de la primera prueba viral positiva para SARS CoV2; el día de inicio de síntomas y si ha tenido o no contacto cercano con alguien con infección por SARS. CoV2 confirmada.
 - Independientemente de las condiciones post-aislamiento, se debe continuar incentivando el control de la fuente y el distanciamiento en predios hospitalarios.
 - Se debe exigir el carnet de vacunación para permitir la visita de familiares a recintos hospitalarios, asegurando además las medidas de control de fuente y el distanciamiento.
 - Independientemente de las condiciones post-aislamiento se deben usar respiradores N95 aprobados por NIOSH, equivalentes o superiores en todas las siguientes: generación de aerosoles, procedimientos quirúrgicos con mayor riesgo de transmisión, si el paciente no tiene el esquema de vacunación completo, no puede usar control de la fuente o el área está mal ventilada.

CONCLUSIONES:

- Las PCR RT del COVID 19 persistentemente positiva en pacientes recuperados son comunes, pero generalmente se

REFERENCIAS

1. *Guía provisional para el manejo del personal de atención médica con infección por SARS COV2 o exposición al SARS COV2. Centros para el control y prevención de enfermedades. Enero 2022*
2. *Recomendaciones provisionales de prevención y control de infecciones para el personal de atención médica durante la pandemia de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). Centros para el control y prevención de enfermedades. Febrero 2022*
3. *Descripción general de la cuarentena de COVID-19 para escuelas K-12. Centros para el control y prevención de enfermedades. Enero 2022*
4. *Cuarentena y aislamiento. Centros para el control y prevención de enfermedades. Enero 2022*
5. *EUA de diagnóstico in vitro: pruebas de diagnóstico de antígeno para el SARS-CoV-2. <https://www.fda.gov/medical-devices/coronavirus-disease-2019-covid-19-emergency-use-authorizations-medical-devices/in-vitro-diagnostics-euas-antigen-diagnostic-tests-sars-cov-2>. 2022*

6. Wikramaratna PS, Paton RS, Ghafari M, Lourenço J. Estimating the false-negative test probability of SARS-CoV-2 by RT-PCR. *Euro Surveill.* 2020 Dec;25(50):2000568. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.50.2000568. PMID: 33334398; PMCID: PMC7812420.
7. Finalización del aislamiento y precauciones para las personas con COVID-19: orientación provisional. Centros para el control y prevención de enfermedades. Enero 2022
8. Casas-Rojo JM, Anton-Santos JM, Millan-Nunez-Cortes J, et al. Características clínicas de los pacientes hospitalizados por COVID-19 en España: resultados del Registro SEMI-COVID-19. *Rev. Clin Esp.* 2020;220(8):480-494.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Bai Y, Yao L, Wei T, et al. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. *JAMA* 2020
13. 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.
14. 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.
15. Xu K, Chen Y, Yuan J, et al. Factors associated with prolonged viral RNA shedding in patients with COVID-19. *Clin Infect Dis* 2020.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. Tom MR, Mina MJ. To Interpret the SARS-CoV-2 Test, Consider the Cycle Threshold Value. *Clin Infect Dis* 2020.
21. 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.
22. Bullard J, Funk D, et al. Predicting infectious SARS-CoV-2 from diagnostic samples. *Clin Infect Dis* 2020.
23. 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.
24. Abby Sung, Adam L. Bailey, et al. Isolation of SARS-CoV-2 in Viral Cell Culture in Immunocompromised Patients With Persistently Positive RT-PCR Results. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 12:804175. DOI: 10.3389/fcimb.2022.804175.
25. Hao-Yuan Cheng, MD, MSc; Shu-Wan Jian, et al. Contact Tracing Assessment of COVID-19 Transmission Dynamics in Taiwan and Risk at Different Exposure Periods Before and After Symptom Onset. *JAMA Intern Med.* 2020;180(9):1156-1163. doi:10.1001/jamainternmed.2020.2020
26. Aproximación al viajero inmunocomprometido. Centro de control y prevención de enfermedades. Enero 2021