

UNIVERSIDAD DE PANAMÁ

VICERRECTORÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE SALUD PÚBLICA

DOCTORADO EN MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD PÚBLICA

FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS ASOCIADOS A LA PERSISTENCIA DEL RNA
VIRAL EN LAS PRUEBAS DE RT-PCR PARA SARS-CoV-2 EN LA REPÚBLICA
DE PANAMÁ, MARZO A JUNIO DE 2020.

JOHNY ALEXANDER CASTILLO RODRÍGUEZ
9-729-725

TESIS PRESENTADA COMO UNO DE LOS REQUISITOS PARA OPTAR AL
GRADO DE DOCTOR EN MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD PÚBLICA

ASESOR
DR. HEDLEY QUINTANA MD, MSc, PhD

DIRECTOR DE ESCUELA
DR. ALFREDO MOLTÓ, M.S.P

PANAMÁ, REPÚBLICA DE PANAMÁ

2022

**FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS ASOCIADOS A LA PERSISTENCIA DEL
RNA VIRAL EN LAS PRUEBAS DE RT-PCR PARA SARS-CoV-2 EN LA
REPÚBLICA DE PANAMÁ, MARZO HASTA JUNIO DE 2020.**

DEDICATORIA

Primeramente, dedicar este trabajo a nuestro Padre Celestial quien ilumina diariamente nuestro crecimiento profesional.

Por el compañerismo, apoyo y perseverancia en todo este tiempo, a mis compañeros de curso quienes han compartido sus conocimientos, experiencias y vivencias desde el inicio de esta carrera en Medicina Preventiva y Salud Pública.

AGRADECIMIENTO

En primera instancia agradezco a Dios por ser el guía en cada momento durante la realización de esta investigación.

A mis padres y familiares por todo el apoyo incondicional que nos dan.

A la Escuela de Salud Pública de la Facultad de Medicina de la Universidad de Panamá y a todo el equipo docente que de alguna forma colaboraron en la realización de esta investigación.

De igual manera doy las gracias a todo el equipo del Departamento de Epidemiología del Ministerio de Salud.

Y a todas aquellas personas que de una u otra forma fueron guía en el desarrollo y culminación de este trabajo.

TABLA DE CONTENIDO

ABREVIATURAS.....	1
RESUMEN	3
ABSTRACT	5
INTRODUCCIÓN	7
CAPÍTULO I	4
MARCO REFERENCIAL.....	4
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	7
1.2 JUSTIFICACIÓN.....	10
1.3 PROPÓSITO DE LA INVESTIGACIÓN	15
CAPÍTULO II.....	14
MARCO TEORICO.....	14
2.1 COVID-19.....	17
2.2 PERSISTENCIA DEL RNA VIRAL DE LA PRUEBA RT-PCR PARA SARS-CoV-2.....	17
2.3 FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS	18
2.4 FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS	27
2.5 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN.....	29
OBJETIVO GENERAL.....	29
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	29
CAPÍTULO III.....	27
MARCO METODOLÓGICO.....	27
3.1 ÁREA DE ESTUDIO.....	30
3.2 TIPO Y DISEÑO GENERAL DEL ESTUDIO	31
3.3 UNIVERSO DE ESTUDIO	32
3.4 SELECCIÓN Y TAMAÑO DE LA MUESTRA, UNIDAD DE ANÁLISIS Y OBSERVACIÓN	32
3.5 SELECCIÓN DE CASOS.....	34
3.6 SELECCIÓN DE CONTROLES	34
3.7 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	34

3.8 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	35
3.9 DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES	36
3.10 PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN	37
3.11 PROCEDIMIENTOS PARA GARANTIZAR ASPECTOS ÉTICOS EN LAS INVESTIGACIONES CON SERES HUMANOS	38
3.12 ANÁLISIS ESTADÍSTICOS.....	40
CAPÍTULO IV.....	40
RESULTADOS Y ANÁLISIS	40
4.1 RESULTADOS.....	42
4.1.1 Descripción de los casos y controles	42
4.1.2 Estadística inferencial.....	44
4.2 DISCUSIÓN.....	47
CONCLUSIONES	51
RECOMENDACIONES.....	53
BIBLIOGRAFÍA	54
CRONOGRAMA.....	61
PRESUPUESTO.....	62
ANEXOS	63
ANEXO N° 1. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.....	64
ANEXO N° 2. ACUERDO DE CONFIDENCIALIDAD	65
ANEXO N° 3. NO OBJECCIÓN INSTITUCIONAL.....	66
ANEXO N° 4. AVAL ACADÉMICO	67
ANEXO N° 5. AVAL DEL TUTOR	68
ANEXO N° 6. AVAL ÉTICO.....	69
ANEXO N° 7. VALIDACIÓN DEL INSTRUMENTO.....	72
ANEXO N° 8: CERTIFICACIÓN EN ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN	74

ABREVIATURAS

CEPAL: Comisión Económica para América Latina y el Caribe

CSS: Caja de Seguro Social

CNBI: Comité Nacional de Bioética de la Investigación de Panamá

COVID-19: Enfermedad por Coronavirus 2019

Ct: Umbral del ciclo, número de ciclos en un ensayo de RT-PCR necesario para amplificar el RNA viral para alcanzar un nivel detectable

ETI: Enfermedad tipo influenza

H₀: Hipótesis nula

H_a: Hipótesis alternativa

IC: Intervalos de confianza

ICGES: Instituto Conmemorativo Gorgas de Estudios para la Salud

IgG: Inmunoglobulina G

INEC: Instituto Nacional de Estadística y Censo

IQR: Rango intercuartílico

IRAG: Infección Respiratoria Aguda Grave

MERS-CoV: Coronavirus del Síndrome Respiratorio de Oriente Medio

MINSA: Ministerio de Salud de Panamá

OCDE: Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos

OMS: Organización Mundial de la Salud

ONU: Organización de las Naciones Unidas

OPS: Organización Panamericana de la Salud

OR: Odds Ratio

PIB: Producto interno bruto

R₀: Número reproductivo básico

RAE: Real Academia de la Lengua Española

RNA: Ácido ribonucleico

RT-PCR: Reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real

SARS-CoV-1: Coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo

SARS-CoV-2: Coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo

UCI: Unidad de cuidados intensivos

X²: ji-cuadrado

RESUMEN

Desde finales del 2019, nos vimos afectados por la enfermedad “COVID-19”, causada por el virus emergente SARS-CoV-2; existiendo incertidumbre respecto a los niveles virológicos y su relación con la infectividad y la gravedad de la enfermedad. La información de detección y carga viral en diferentes puntos temporales de una infección, incluso en casos asintomáticos, ayudará con la interpretación de los resultados de la prueba RT-PCR.

Ante el aumento de casos y la falta de respuesta conducen a la necesidad de investigación, identificar factores epidemiológicos asociados a la persistencia del RNA viral en las pruebas RT-PCR; y contar con evidencias para la toma de decisiones en el control de este problema.

Metodología: Se trata de un estudio de casos y controles, donde se estudió una muestra representativa de casos COVID-19 en Panamá desde marzo hasta junio 2020. Se aplicaron criterios de inclusión y exclusión y se sometió a un comité de ética. Con la revisión de bases de datos y el llenado del instrumento de recolección de información se determinaron los factores epidemiológicos asociados a la persistencia del RNA viral para la prueba RT-PCR.

Resultados: Mediante análisis inferencial se encontró diferencias significativas en edad 20-29 años (OR: 0.57, IC95: 0.36-0.89), tener seguridad social (OR: 2.43, IC95: 1.60-3.69), las regiones de Guna Yala (OR: 3.07, IC95: 1.06-8.95), Metropolitana (OR: 1.72, IC95: 1.24-2.37), Panamá Norte (OR: 0.18, IC95: 0.56-0.58), Panamá Oeste (OR: 1.58,

IC95: 1.08-2.32) y San Miguelito (OR: 0.35, IC95: 0.18-0.68), síntomas como fiebre (OR: 1.52, IC95: 1.08-2.14), tos (OR: 1.61, IC95: 1.17-2.24), disnea (OR: 4.26, IC95: 2.82-6.42), astenia (OR: 2.16, IC95: 1.05-4.43), dolor torácico (OR: 8.31, IC95: 2.28-27.91), el aislamiento domiciliario (OR: 0.40, IC95: 0.29-0.55), hospitalización (OR: 4.12, IC95: 2.84-5.98), y el ingreso tardío hospitalario (OR: 2.02, IC95: 1.06-3.85).

Conclusiones: El análisis bivariado demostró que existe diferencia en la residencia en cuanto a la protección y riesgo, lo que podría sugerir diversidad en la dinámica y genoma viral. Las variables de mayor gravedad (disnea, dolor torácico, hospitalización e ingreso tardío hospitalario) fueron determinados como factores de riesgo.

Palabras claves: Persistencia del RNA viral, pruebas RT-PCR, SARS-CoV-2, disnea, dolor torácico, aislamiento.

ABSTRACT

Since the end of 2019, we have been affected by the “COVID-19” disease, caused by the emerging SARS-CoV-2 virus; There is uncertainty regarding virological levels and their relationship with infectivity and disease severity. Detection and viral load information at different time points in an infection, even in asymptomatic cases, will help with the interpretation of RT-PCR test results.

Given the increase in cases and the lack of response, they lead to the need for research, to identify epidemiological factors associated with the persistence of viral RNA in RT-PCR tests; and have evidence for decision-making in the control of this problem.

Methodology: This is a case-control study, where a representative sample of COVID-19 cases in Panamá was studied from March to June 2020. Inclusion and exclusion criteria were applied and submitted to an ethics committee. With the review of databases and the completion of the information collection instrument, the epidemiological factors associated with the persistence of viral RNA for the RT-PCR test were determined.

Results: Through inferential analysis, significant differences were found in age 20-29 years (OR: 0.57, CI95: 0.36-0.89), having social security (OR: 2.43, CI95: 1.60-3.69), Guna Yala regions (OR: 3.07, CI95: 1.06-8.95), Metropolitan (OR: 1.72, CI95: 1.24-2.37), Panamá Norte (OR: 0.18, CI95: 0.56-0.58), Panamá Oeste (OR: 1.58, CI95: 1.08-2.32) and San Miguelito (OR: 0.35, CI95: 0.18-0.68), symptoms such as fever (OR: 1.52, CI95: 1.08-2.14), cough (OR: 1.61, CI95: 1.17-2.24), dyspnea (OR: 4.26, CI95: 2.82-6.42), asthenia (OR: 2.16, CI95: 1.05-4.43), chest pain (OR: 8.31, CI95: 2.28-27.91), isolation at home

(OR: 0.40, CI95: 0.29-0.55), hospitalization (OR : 4.12, CI95: 2.84-5.98), and late hospital admission (OR: 2.02, CI95: 1.06-3.85).

Conclusions: The bivariate analysis showed that there is a difference in residence in terms of protection and risk, which could suggest diversity in the dynamics and viral genome. The most serious variables (dyspnea, chest pain, hospitalization and late hospital admission) were determined as risk factors.

Keywords: Persistence of viral RNA, RT-PCR tests, SARS-CoV-2, dyspnea, chest pain, isolation.

INTRODUCCIÓN

Desde finales del 2019, el mundo se ha visto afectado por la aparición de una problemática de salud pública. Nos referimos a una nueva enfermedad infecciosa emergente que fue identificada por primera vez el 1 de diciembre de 2019 en China. COVID-19 ha pasado de país en país, reportándose en más de 216 países, áreas o territorios que presentan casos positivos y defunciones por esta enfermedad.

Es importante comprender el trayecto del SARS-CoV-2 y la duración de la infectividad para controlar la pandemia de COVID-19. Como el SARS-CoV-2 es un virus emergente en la población humana, existe incertidumbre con respecto a los niveles virológicos (detección y carga viral) en los pacientes y cómo esto se relaciona con la infectividad y la gravedad de la enfermedad. La información relacionada con la detección de SARS-CoV-2 y la carga viral en diferentes puntos temporales de una infección, incluso en aquellos casos asintomáticos, ayudará con la interpretación clínica de los resultados de la prueba RT-PCR.

El hecho de encontrarnos ante una situación de alarma mundial y nacional, el constante aumento de casos, y la falta de respuesta a muchas interrogantes sobre COVID-19 que conducen a la necesidad de investigación, donde se pretende identificar los factores sociodemográficos y epidemiológicos asociados a la persistencia del ARN viral en las pruebas RT-PCR para SARS-CoV-2 en Panamá; y así poder contar con las evidencias científicas nacionales para contribuir a la toma de decisiones basadas en evidencia, que ayuden a controlar y disminuir este problema de salud pública.

Se pretende realizar un estudio tipo casos y controles, donde se tomarán como casos aquellos que presenten tres pruebas positivas consecutivas de RT-PCR, los controles serán aquellos con dos pruebas negativas consecutivas de RT-PCR posterior al diagnóstico de COVID-19, durante los primeros 100 días de pandemia en Panamá.

CAPÍTULO I
MARCO REFERENCIAL

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Desde finales del 2019, el mundo se ha visto afectado por la aparición de una problemática de salud pública. Nos referimos a una nueva enfermedad infecciosa emergente que fue identificada por primera vez el 1 de diciembre de 2019 en la ciudad de Wuhan, capital de la provincia de Hubei, en la China Central, en donde se reportó que un conglomerado de personas estaba padeciendo una neumonía atípica de causa desconocida (Pérez Abreu, Tejada, Jesús, & Dieguez Guach, 2020). El 11 de febrero la Organización Mundial de la Salud (OMS) la denominó como Enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19), siendo su agente causal el coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) (Palacios Cruz M., 2020). El 11 de marzo de 2020, la OMS declara pandemia a esta nueva enfermedad debido a los niveles alarmantes de propagación y gravedad (OMS, 2020).

COVID-19 ha pasado de país en país, reportándose en más de 216 países, áreas o territorios que presentan casos positivos de COVID-19. A nivel mundial, hasta el 10 de diciembre del 2020 se registraron 44,529,814 personas recuperadas, mientras que se suman un total de 69,069,399 casos positivos por COVID-19 acumulados y 1,572,565 defunciones para un porcentaje de letalidad de 2.3%. En Panamá, hasta esa misma fecha se contabilizaron 157,888 pacientes recuperados, 2,447 casos positivos nuevos, para un total acumulado de 185,424. A la fecha se aplicaron 13,299 pruebas, para un porcentaje de positividad de 18.4% y se han registrado 23 nuevas defunciones, que totalizan 3,287 acumuladas y una letalidad del 1.8%. Los casos activos suman 24,249. En aislamiento domiciliario se reportan 22,949 personas, de los cuales 22,274 se encuentran en casa y 675

en hoteles. Los hospitalizados suman 1,300 y de ellos 1,127 se encuentran en sala y 173 en la unidad de cuidados intensivos (UCI) (MINSA, 2020).

Los coronavirus tienen alta prevalencia y distribución en distintas especies animales, de allí que se plantea el mecanismo de transmisión animal - humano. Se ha comprobado que COVID-19 tiene un mecanismo de transmisión humano - humano a través del contacto directo con secreciones respiratorias y con las manos o fómites contaminados que hayan tenido contacto con ojos, boca o nariz. Se considera que su periodo de incubación va de 1 hasta 14 días. El cuadro clínico varía desde portadores asintomáticos hasta cuadros severos con complicaciones multiorgánicas. La prueba utilizada para el diagnóstico de COVID-19 fue la retrotranscripción seguida de reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real (RT-PCR), cuyo objetivo de aplicación es la detección temprana de los casos para lograr rápida acción sobre ellos y sus contactos (Pérez Abreu, Tejada, Jesús, & Dieguez Guach, 2020). De igual manera se estableció por la OMS que tener dos resultados de prueba RT-PCR consecutivamente negativos después del día 14 y separados por al menos 1 día, y en ausencia de síntomas se usaría como criterio para dar de alta a los pacientes COVID-19 positivos (Lan L, 2020). Este criterio también se aplicó en Panamá hasta el mes de junio de 2020, posteriormente el Ministerio de Salud (MINSA) adoptó la recuperación clínica como criterio para el alta siguiendo las directrices internacionales, ya que estudios mostraron que la cronología de la positividad de la prueba RT-PCR puede variar según las condiciones de cada paciente y/o sitio anatómico de donde se tome el hisopado (Zheng S, 2020). Sin embargo, no contamos con estudios que muestren los

factores epidemiológicos que se asocien con la persistencia de positividad de la prueba RT-PCR en nuestra población panameña.

El hecho de encontrarnos ante una situación de alarma mundial y nacional, el constante aumento de casos, y la falta de respuesta a muchas interrogantes sobre COVID-19 que conducen a la necesidad de investigación, nos llevó a plantearnos y analizar cuáles son los factores epidemiológicos asociados a la persistencia del ácido ribonucleico (RNA) viral en las pruebas de RT-PCR para el SARS-CoV-2 en la República de Panamá, para marzo a junio de 2020.

1.2 JUSTIFICACIÓN

En las últimas décadas, nos hemos enfrentado a tres brotes diferentes de enfermedades cuyos agentes causales han sido los siguientes coronavirus: el Coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-1) en 2003, el Coronavirus del Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) en 2012, y actualmente el SARS-CoV-2 desde 2019. Independientemente de la naturaleza subyacente de estos tres brotes de coronavirus que hemos vivido, los enfoques más razonables para prevenir y mitigar las consecuencias adversas de las epidemias virales a nivel global se requieren del desarrollo de programas de vigilancia efectivos que requieren de la incorporación y preparación de técnicas de laboratorio como método diagnóstico y de apoyo. En el caso de los riesgos biológicos graves, como los brotes virales, las pruebas diagnósticas desempeñan un papel esencial en la detección rápida, precisa y el aislamiento de nuevos microorganismos siendo la piedra angular en la virología diagnóstica.

El objetivo principal de la contención de la COVID-19 es reducir la transmisión de la infección en la población. El número reproductivo básico (R_0) está modulado por varios factores, incluida la duración de la capacidad de esparcir virus viables por los individuos, la infecciosidad del organismo y el contacto entre personas infectadas y susceptibles. El único método disponible para reducir la transmisión del SARS-CoV-2 es identificando y aislando a los infectados que son contagiosos y pueden transmitir la enfermedad (Younes, y otros, 2020).

Se han realizado estudios para investigar y determinar el perfil dinámico de la infección por SARS-CoV-2; donde se recolectó los resultados de la prueba de RT-PCR en

pacientes con COVID-19 recuperados e investigó el perfil dinámico durante el curso de la enfermedad. Un estudio realizado en 56 pacientes de 3 hospitales de Wuhan, China mostró que la mayoría de los pacientes obtuvieron resultados positivos de la prueba de RT-PCR para el SARS-CoV-2 dentro de las 3 semanas posteriores al inicio de los síntomas. Los resultados negativos de la prueba de RT-PCR para el SARS-CoV-2 comenzaron desde la semana 4 después del inicio de los síntomas y al final de la semana 6, todos los resultados de la prueba de RT-PCR fueron negativos. Estos hallazgos sugirieron que la replicación viral del SARS-CoV-2 tiene un período relativamente largo en pacientes infectados (Xiao, Tong, & Zhang, 2020). Estos hallazgos podrían sugerir que casos con prolongación de la positividad de la prueba RT-PCR podrían ser fuentes de transmisión, cuestionando así los criterios actuales de alta.

Si bien varios países recomiendan pruebas de laboratorio negativas para determinados grupos de pacientes antes de interrumpir el aislamiento, cada vez hay más pruebas de que el período en el que se puede detectar el ácido nucleico viral puede exceder con mucho el período de infectividad (Omar, y otros, 2020).

Independientemente de la posible discrepancia entre mayor sensibilidad de RT-PCR o detección de restos de RNA no replicativo, el hallazgo encontrado en Alemania donde el 78% de los pacientes en aislamiento domiciliario permanecieron con RT-PCR positivos más allá del día 8 después de la aparición de los síntomas apoya firmemente que en pacientes con COVID-19 leve, los resultados positivos de las pruebas de ácido nucleico no permiten sacar conclusiones sobre la infectividad (Omar, y otros, 2020).

Las pruebas de RT-PCR parecen tener un valor limitado para guiar la duración del aislamiento domiciliario en el COVID-19 leve. Las pruebas de seguimiento negativas pueden ser útiles para proporcionar certeza sobre la no infecciosidad antes de finalizar el aislamiento en entornos donde la transmisión progresiva tiene consecuencias particularmente perjudiciales (por ejemplo, entorno de atención médica) o en grupos de pacientes con factores de riesgo conocidos de diseminación viral prolongada y el riesgo asociado de infecciosidad. Para los casos en los que la monitorización de laboratorio es indispensable, el conocimiento del ciclo umbral de RT-PCR puede mejorar nuestro juicio sobre si un resultado positivo indica infecciosidad o no. Por el contrario, las pruebas de seguimiento positivas se correlacionan poco con la infecciosidad. El estudio concluyó que para la mayoría de los pacientes con COVID-19 leve, el uso de períodos de tiempo fijos, basados en estimaciones sólidas del período infeccioso, parece más apropiado para guiar la duración de las medidas de contención que los enfoques basados en el laboratorio. Sin embargo, se recomienda más investigación sobre grupos de riesgo y factores asociados con la infecciosidad prolongada (por ejemplo, inmunosupresión) (Omar, y otros, 2020).

Es importante comprender el trayecto del SARS-CoV-2 y la duración de la infectividad para controlar la pandemia de COVID-19. Como el SARS-CoV-2 es un virus emergente en la población humana, existe incertidumbre con respecto a los niveles virológicos (detección y carga viral) en los pacientes y cómo esto se relaciona con la infectividad y la gravedad de la enfermedad. La información relacionada con la detección de SARS-CoV-2 y la carga viral en diferentes puntos temporales de una infección, incluso en aquellos casos asintomáticos, ayudará con la interpretación clínica de los resultados de

la prueba RT-PCR. Además, la información relativa a la duración de la infectividad ayudará a informar los protocolos de salud pública para determinar la cuarentena, el aislamiento y la trazabilidad de contactos (Walsh, y otros, 2020).

Según la duración media de los síntomas, el 20% de los individuos siguen siendo positivos para RT-PCR durante más de un mes desde el inicio de los síntomas, y el 10% de los pacientes no tuvieron una prueba negativa hasta que pasaron 33 días; conociendo que una alta proporción de individuos son persistentemente positivos para el RNA del SARS-CoV-2 en muestras nasofaríngeas. Estudios realizados que se basan en el análisis RT-PCR no miden directamente la infectividad. Todavía no se han informado en la literatura ensayos grandes que se basen en métodos que detecten el virus infeccioso (cultivo viral). Hasta que se completen dichos estudios, se sugiere que el regreso al trabajo y las pautas de precaución de contacto deben requerir pruebas de PCR negativas o asumir la eliminación viral durante 33 días después del inicio de los síntomas (Gombar, y otros, 2020).

Aunque los estudios parecen indicar que la detección de RNA viral de muestras respiratorias y de otro tipo; no determina necesariamente la presencia de virus infecciosos, o no está claramente asociada con la infecciosidad prolongada. El intervalo preciso durante el cual un individuo con COVID-19 puede transmitir la infección a otros es incierto. Parece que el SARS-CoV-2 puede transmitirse antes del desarrollo de los síntomas y durante todo el curso de la enfermedad, particularmente al principio de este curso (OMS, 2020).

En Panamá, se lleva a cabo una vigilancia centinela de Infección Respiratoria Aguda Grave (IRAG) y Enfermedad Tipo Influenza (ETI). En el contexto actual, se intensificó esta vigilancia centinela incorporando el estudio de coronavirus en las muestras. La

vigilancia de las infecciones respiratorias se inició en 2010 con el seguimiento de los episodios de IRAG, a través de una vigilancia de carácter universal que abarcaba a todos los prestadores del país. Desde el año 2015 se simplificó la vigilancia de IRAG. En junio de 2017 se implementó el programa de vigilancia de ETI, donde se realiza la vigilancia de IRAG. La ETI es definida por la presencia de fiebre de 38°C o más, acompañada de tos u odinofagia. Puede o no asociarse a mialgias, cefalea, astenia u otros síntomas habitualmente relacionados con la infección por influenza (WHO, 2014).

Un caso sospechoso de COVID-19, se considera un “evento de Salud Pública de importancia nacional”, por lo cual es de notificación obligatoria según el Artículo 19, numeral 92 del Decreto de “Enfermedades y eventos sanitarios de notificación obligatoria”; Decreto Ejecutivo 1617 del 21 de octubre 2014.

1.3 PROPÓSITO DE LA INVESTIGACIÓN

El coronavirus se ha convertido en un problema complejo y de prioritaria atención por el Sistema Nacional de Salud Pública debido a su alta contagiosidad. Considerando esto, pondremos a disposición de las autoridades del Departamento de Epidemiología del MINSA y del equipo de asesores los resultados de esta investigación, los cuales servirán de base para la toma de decisiones de medidas de control enfocadas en los factores que resulten asociados a la persistencia del RNA viral en las pruebas RT-PCR para SARS-CoV-2 en Panamá.

Tomando en cuenta que desconocemos el final de este problema de salud pública, consideramos pertinente y necesario desde el punto de vista epidemiológico y demográfico, la identificación de las características del grupo poblacional panameño que muestre persistencia del RNA viral para SARS-CoV-2, ya que si bien es cierto existen estudios concluyentes de esta situación son pocos y en otras latitudes, en donde estos factores pueden diferir de los nuestros.

De igual manera los resultados aportarán evidencia y nuevas perspectivas de la actual situación de salud, y serán de utilidad para la comunidad científica como para el público en general. Por medio de esta investigación se abre el campo a nuevas investigaciones en beneficio de la población panameña.

El estudio será publicado en una revista científica indexada.

CAPÍTULO II
MARCO TEORICO

2.1 COVID-19

La Comisión Municipal de Salud de Wuhan (Provincia de Hubei, República Popular de China), publicó el 12 de diciembre de 2019 un reporte de 27 pacientes quienes cursaron con una neumonía causada por el virus SARS-CoV-2. Debido a la alta infectividad y al flujo de viajes desde Wuhan a otras ciudades de China, Asia y el mundo, fue imposible contener el virus, y su propagación se extendió rápidamente. Razón por la cual, la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) fue declarada por la OMS como una urgencia de salud pública de importancia global y catalogada como pandemia, el 30 de enero y 11 de marzo de 2020, respectivamente (Sánchez-Duque, Arce-Villalobos, & Rodríguez-Morales, 2020).

El mecanismo de transmisión es presumiblemente de persona a persona por gotitas respiratorias, aunque se ha descrito la posible transmisión por vía aérea. Igualmente se ha logrado detectar el virus en muestras no respiratorias (heces, sangre, secreciones oculares y semen). El intervalo donde el individuo con COVID-19 es infeccioso es incierto, pero algunos datos sugieren que las personas infectadas tienen más probabilidades de ser infecciosa en las primeras etapas de la infección (2.3 días antes del inicio de los síntomas) (McIntosh Kenneth, 2020).

2.2 PERSISTENCIA DEL RNA VIRAL DE LA PRUEBA RT-PCR PARA SARS-CoV-2

Aunque el número de recuperados de COVID-19 es elevado, la transmisión del SARS-CoV-2 sigue siendo un problema de salud pública que no se ha podido controlar. Por lo tanto, para minimizar la propagación y reducir el número de nuevos casos, es

importante cumplir estrictamente con el aislamiento de los pacientes, el cual se puede revocar utilizando como base el resultado de las pruebas de control; y como uno de los criterios de alta, se requiere de dos pruebas consecutivas de RT-PCR negativas (Li, y otros, 2020).

En un hospital de Italia se describe un caso de una mujer de 65 años con fiebre y tos, alteraciones en laboratorios sanguíneos y de imagen, quien recibe tratamiento con darunavir/cobicistat e hidroxiclороquina, con rápida mejoría. Sin embargo, continuaba siendo positiva para SARS-CoV-2 alrededor de 51 días desde el inicio de los síntomas. Este caso puede ayudarnos a comprender mejor el COVID-19 y el tiempo requerido entre la curación clínica y microbiológica, especialmente de una perspectiva epidemiológica, y la necesidad de la cuarentena para limitar la posible propagación del SARS-CoV-2, particularmente en el caso de positividad a largo plazo (D'Ardes, y otros, 2020).

2.3 FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS

La rápida secuenciación de genomas para SARS-CoV-2 ha permitido el desarrollo de múltiples ensayos de RT-PCR y se ha convertido hasta ahora en la prueba molecular más comúnmente utilizada y confiable para la detección del SARS-CoV-2 realizada utilizando hisopados nasofaríngeos, por lo que se ha considerado el estándar de oro para el diagnóstico de COVID-19. Además, ha sido utilizado como un indicador de aislamiento, alta o transferencia para pacientes diagnosticados con esta enfermedad. Se han identificado algunas características demográficas y factores clínicos en pacientes sometidos a pruebas repetidas después de la prueba inicial que hizo el diagnóstico (Green, y otros, 2020).

La **edad** es definida por la Real Academia de la Lengua Española (RAE) como “tiempo que ha vivido una persona o ciertos animales o vegetales” (RAE, 2020). En Nueva York se realizó un ensayo molecular que sugiere marcos de tiempo adecuados para la repetición de las pruebas, es decir, 15 a 20 días después de la prueba inicial, ya que encontraron que menos del 10% de los pacientes que se convirtieron en negativos, se convirtieron antes de este tiempo. Los pacientes que se les repitió la prueba y pasaron de ser positivos a negativos tendían a ser menores de 40 años. Y los que persistían con resultados positivos, mayores de esta edad (Green, y otros, 2020).

El **sexo** se define como “condición orgánica, masculina o femenina, de los animales o las plantas” (RAE, 2020). De un total de 3,432 pacientes que se repitieron la prueba 20 a 30 días después del inicio de los síntomas y continuaban siendo positivos, la mayoría 1,787 (52.1%) eran del sexo masculino, y 1,644 (47.9%) del sexo femenino. También encontraron poca probabilidad de que ocurra una conversión a negativo antes de este tiempo. Dentro de este grupo quedó como desconocido el sexo de un paciente. (Green, y otros, 2020). El sexo masculino fue encontrado como un factor independiente asociado con la duración de la persistencia del ARN del SARS-CoV-2 (OR, 3.24; IC del 95%, 1.31-8.02; P = 0.011) (Xu, y otros, 2020).

El lugar de **residencia** “se entiende como el lugar en que la persona vive durante la mayor parte de los 12 últimos meses (al menos seis meses y un día), y en el que ha estado o tiene intención de permanecer por algún tiempo” (ONU, 2010).

En China el 83% de los casos confirmados de COVID-19 se concentraban en la provincia de Hubei. En Italia, el norte del país fue el más afectado, y una de las regiones

más ricas de Europa, Lombardía, registró el mayor número de casos (43,208, alrededor del 41% del total de casos en Italia). En Francia, las regiones de Île-de-France (37% de casos) y Grand Est (29%) fueron las más afectadas. En España, todas las Comunidades Autónomas están afectadas por el COVID-19, con Madrid (30% de todos los casos en España) como la región más prevalente. En los Estados Unidos, el estado de Nueva York tiene la proporción más alta de casos COVID-19 (40%). Se puede explicar ese impacto territorial diferenciado por la forma en que se desarrollaron los primeros "grupos" de casos, así como por el hecho de que el contagio puede propagarse más rápidamente en las grandes zonas urbanas, debido a la densidad y la proximidad, si no se introducen con suficiente antelación medidas de prevención, protección o contención (OCDE, 2020).

La **seguridad social** es un derecho humano consagrado en la Declaración Universal de Derechos Humanos, así como en el Pacto Internacional de Derechos Económicos, Sociales y Culturales. Sin embargo, al día de hoy, la mayor parte de la población mundial carece de acceso a una cobertura de la seguridad social adecuada. La seguridad social tiene, dos dimensiones principales (funcionales):

➤ Seguridad de ingreso: aliviar el estado de necesidad e impedir la miseria, restableciendo, en un nivel razonable, los ingresos perdidos, a causa de la incapacidad para trabajar (comprendida la vejez), o para obtener trabajo remunerado o a causa de la muerte del jefe de familia»

➤ Disponibilidad de la asistencia médica (garantizar a las personas la asistencia que puedan prestar los miembros de la profesión médica y de las profesiones afines y amparar a todos los miembros de la comunidad) (Uthoff, 2012).

Debido a la crisis del coronavirus, muchos gobiernos han tomado medidas sin precedentes para ampliar la cobertura de seguridad social para los trabajadores independientes. Afectados por problemas de salud, obligaciones de cuarentena, responsabilidades de cuidado o pérdida de ingresos debido a restricciones económicas en el contexto de la crisis del coronavirus, muchas personas que trabajan por cuenta propia están en dificultades ya que generalmente no son elegibles para el pago de enfermedad, beneficios de desempleo u otros ingresos del esquema de protección de la seguridad social. Esta situación es particularmente difícil para los trabajadores por cuenta propia en el sector informal, los trabajadores independientes y los trabajadores de la economía del trabajo, que a menudo no tienen suficientes ahorros para salvar, incluso períodos cortos sin ingresos (issa, 2020).

Según la Real Academia Española un **síntoma** es una manifestación reveladora de una enfermedad (RAE, 2019).

En China, los síntomas y signos más frecuentes en 55,924 casos confirmados por laboratorio, fueron: fiebre (87.9%), tos seca (67.7%), astenia (38.1%), expectoración (33.4%), disnea (18.6%), odinofagia (13.9%), cefalea (13.6%), mialgia o artralgia (14.8%), escalofríos (11.4%), náuseas o vómitos (5.0%), congestión nasal (4.8%), diarrea (3.7%), hemoptisis (0.9%) y congestión conjuntival (0.8%) (OMS, 2020).

En la mayoría de los casos, los síntomas tienden a resolver luego de 10-15 días; sin embargo, en algunos casos la recuperación completa podría tardar varias semanas o incluso meses. En los casos graves, la enfermedad suele durar entre tres y seis semanas. (Siordia, 2020).

Un estudio prospectivo realizado en Italia, con una muestra de 202 pacientes, detectó que el síntoma más persistente en pacientes con infección leve por coronavirus es la pérdida del sentido del olfato y gusto. Sólo el 48.7% de los pacientes se recupera por completo de este síntoma en un plazo de cuatro semanas (Boscolo-Rizzo, Borsetto, & Cristoforo, 2020).

Se recomienda que para referir correctamente a los pacientes y no sobrecargar la capacidad institucional instalada, todas las instituciones que brindan servicios de salud implementen protocolos de TRIAGE (**tipo de paciente**) (OPS, 2020). Cuando los síntomas sean leves, el manejo será ambulatorio o domiciliario. Cuando se requieran egresos hospitalarios anticipados, los pacientes no graves o convalecientes pueden ser transferidos a sedes alternas (hoteles o albergues acondicionados para tal fin) (OMS, 2020).

Con el objetivo de identificar las características de rendimiento clínico de los ensayos moleculares del SARS-CoV-2 para diagnóstico y estratificación de pacientes con COVID-19, y determinar la dinámica del SARS-CoV-2 en hospitales en el área de la ciudad de Nueva York, se realizaron ensayos en donde observaron que en los pacientes leves ambulatorios hubo una conversión del resultado inicial positivo a negativo del 50% a los 28 días después de la prueba inicial en comparación con los pacientes que tenían una enfermedad grave, persistencia de síntomas o manejo en la UCI que permanecieron positivos hasta 3 o 4 veces más. En el grupo de pacientes con resultado inicial positivo, repetir la prueba tenía la intención de determinar la recuperación de estos y que ya no fueran fuente de infección. Y concluyeron que la repetición positiva representa infección activa (Green, y otros, 2020).

Cuando el cuadro clínico de COVID-19 se presente con manifestaciones que indiquen gravedad, es importante la identificación oportuna del manejo en sala de hospitalización o en la UCI, para esto se utilizan escalas de gravedad sin sustituir el juicio clínico (MSCBS, 2020).

El RNA viral medido por el umbral del ciclo (Ct) en la PCR-RT se detecta en la mayoría de las personas con infección por SARS-CoV-2 tan pronto como el primer día de los síntomas y alcanza su punto máximo en la primera semana. Esta positividad comienza a disminuir a partir de semana 3 y posteriormente se vuelve indetectable. Sin embargo, los valores de Ct obtenidos en pacientes hospitalizados gravemente enfermos son inferiores a los valores de Ct de los casos leves, ya que valores de Ct más bajos representan mayores cargas de RNA viral, y la positividad de la PCR en estos pacientes graves puede persistir más allá de las 6 semanas después de la primera prueba positiva, cuando la mayoría de los casos leves producirán una conversión a resultado negativo (Perez Riera, 2020).

En un estudio realizado en 10 pacientes con SARS-CoV-2, con más de una semana de ventilación mecánica ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivos un hospital comarcal en Sevilla España. Concluyen que la valoración de la infectividad latente de los pacientes críticos con SARS-CoV-2 después de 21 días de enfermedad no está suficientemente establecida. Se demuestra una persistencia de la detección de RNA viral más allá de cuatro semanas en los casos más graves. La determinación de dos RT-PCR negativas consecutivas y la constatación de anticuerpos IgG podría considerarse un procedimiento adecuado para la retirada del aislamiento (García, y otros, 2020).

El análisis multivariado indicó que el tiempo desde el inicio de la enfermedad hasta el **ingreso hospitalario** (razón de momios [OR], 1.30; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1.10-1.54; $p = 0.002$) fue un factor independiente asociado con la duración de la diseminación del ARN del SARS-CoV-2. El análisis de la curva de Kaplan-Meier mostró que los pacientes ingresados en el hospital 5 días después del inicio de la enfermedad lograron una mayor probabilidad de una eliminación más rápida del RNA viral ($p = 0.021$) que los pacientes ingresados en el hospital más de 5 días después del inicio de la enfermedad (Xu, y otros, 2020).

La **fecha de inicio de síntoma** se define como el día, mes y año en que el caso indica haber iniciado la manifestación clínica de la enfermedad (Ministerio de Salud - Chile, 2020). Se realizó un estudio en Wuhan, China, donde se incluyeron 56 pacientes hospitalizados con infección por SARS-Cov-2 con el objetivo de investigar el perfil dinámico durante el curso de la enfermedad y explorar la correlación entre características clínicas y el desprendimiento del virus. Todos los pacientes incluidos fueron casos leves a moderados. Ninguno de estos pacientes fue trasladado a la UCI. La edad media era de 55 años. En el mismo se encontró que dos resultados negativos consecutivos, el período entre el inicio de los síntomas y la fecha del primer resultado negativo de la prueba de RT-PCR, y esto se definió como el tiempo de conversión del ácido nucleico viral. La mediana de duración entre el inicio de los síntomas y la conversión de ácido nucleico fue de 24 días (IQR, 18-31). Concluyeron que la diseminación del virus fue hasta 6 semanas después de la fecha de inicio de síntomas, y según estos resultados se sugiere una observación prolongada y confirmación repetida de la prueba de RT-PCR a partir de muestras respiratorias para la suspensión de la cuarentena (Xiao, Tong, & Zhang, 2020).

La **fecha de diagnóstico** de COVID-19 se obtiene en el momento del resultado positivo de la prueba la RT-PCR, que detecta el material genético del virus en las personas. Se realiza tomando una muestra del interior de la nariz o la faringe, mediante la ayuda de un hisopo. Si hay material genético del virus, la prueba es positiva, lo que significa que la persona ha tenido un contacto reciente con el virus y que tiene el virus en su organismo en ese momento (ElSevier, 2020).

Los **antivirales** son medicamentos que pueden aminorar los síntomas, acortar la duración de la enfermedad y contribuir a evitar una afección grave y la muerte (OMS, 2009). No hay tratamiento antiviral específico para el COVID-19. Sin embargo, conocimientos adquiridos durante los brotes del SARS y el MERS, en conjunto con la información obtenida con COVID-19, han permitido llevar a cabo estudios con el fin de identificar agentes que sean efectivos ante COVID-19, para lograr los siguientes objetivos: inhibición de la entrada/fusión del virus, interrupción de la replicación viral y supresión de la respuesta inflamatoria excesiva (Oliva Marín, 2020).

Desde un inicio se buscaron medicamentos con acción antiviral frente al SARS-CoV-2 debido a su rápida diseminación y alta letalidad (3.6%) en comparación con la influenza (0.1%). Se desconoce qué caso leve desarrollará una elevada carga viral o una respuesta extremada del sistema inmune, pero un tratamiento temprano en los casos leves no sólo garantizaría una mayor eficacia, sino que se evitarían los casos severos. Por esta razón, las sociedades científicas en Perú han manifestado la necesidad del uso de medicamentos antivirales, aún con poca evidencia, basado en la probabilidad de éxito

previo a un tratamiento, por sus efectos in vitro y por sus efectos clínicos tempranos (Ticona E, 2020).

Dado que estos agentes tienen efectos que potencialmente afectan la replicación viral del SARS-Cov-2, éstos podrían disminuir la posibilidad de la persistencia de la infección causada por el mismo, aunque otros agentes que supriman la respuesta inmune podrían tener un efecto contrario.

2.4 FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS

Hipótesis nula (H_0) = No hay asociación entre la edad y la persistencia del RNA viral de la prueba RT-PCR para SARS-Cov-2.

Hipótesis alternativa (H_a) = Hay asociación entre la edad y la persistencia del RNA viral de la prueba RT-PCR para SARS-Cov-2.

Hipótesis nula (H_0) = No hay asociación entre el sexo y la persistencia del RNA viral de la prueba RT-PCR para SARS-Cov-2.

Hipótesis alternativa (H_a) = Hay asociación entre el sexo y la persistencia del RNA viral de la prueba RT-PCR para SARS-Cov-2.

Hipótesis nula (H_0) = No hay asociación entre tener seguridad social y la persistencia del RNA viral de la prueba RT-PCR para SARS-Cov-2.

Hipótesis alternativa (H_a) = Hay asociación entre tener seguridad social y la persistencia del RNA viral de la prueba RT-PCR para SARS-Cov-2.

Hipótesis nula (H_0) = No hay asociación entre el lugar de residencia y la persistencia del RNA viral de la prueba RT-PCR para SARS-Cov-2.

Hipótesis alternativa (H_a) = Hay asociación entre el lugar de residencia y la persistencia del RNA viral de la prueba RT-PCR para SARS-Cov-2.

Hipótesis nula (H_0) = No hay asociación entre los síntomas de la enfermedad y la persistencia del RNA viral de la prueba RT-PCR para SARS-Cov-2.

Hipótesis alternativa (H_a) = Hay asociación entre los síntomas de la enfermedad y la persistencia del RNA viral de la prueba RT-PCR para SARS-Cov-2.

Hipótesis nula (H_0) = No hay asociación entre el tipo de paciente y la persistencia del RNA viral de la prueba RT-PCR para SARS-Cov-2.

Hipótesis alternativa (H_a) = Hay asociación entre el tipo de paciente y la persistencia del RNA viral de la prueba RT-PCR para SARS-Cov-2.

Hipótesis nula (H_0) = No hay asociación entre el ingreso tardío hospitalario y la persistencia del RNA viral de la prueba RT-PCR para SARS-Cov-2.

Hipótesis alternativa (H_a) = Hay asociación entre el ingreso tardío hospitalario y la persistencia del RNA viral de la prueba RT-PCR para SARS-Cov-2.

Hipótesis nula (H_0) = No hay asociación entre el uso de antivirales y la persistencia del RNA viral de la prueba RT-PCR para SARS-Cov-2.

Hipótesis alternativa (H_a) = Hay asociación entre el uso de antivirales y la persistencia del RNA viral de la prueba RT-PCR para SARS-Cov-2.

2.5 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

OBJETIVO GENERAL

- Identificar las variable sociodemográficas y epidemiológicas asociados a la persistencia del RNA viral de la prueba RT-PCR para SARS-CoV-2 en Panamá.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir si el sexo está asociado con la persistencia del RNA viral de la prueba RT-PCR para SARS-CoV-2.
- Determinar si la edad está asociada con la persistencia del RNA viral de la prueba RT-PCR para SARS-CoV-2.
- Identificar si la seguridad social está asociada con la persistencia del RNA viral de la prueba RT-PCR para SARS-CoV-2.
- Estimar si la residencia está asociada con la persistencia del RNA viral de la prueba RT-PCR para SARS-CoV-2.
- Señalar si la sintomatología está asociada con la persistencia del RNA viral de la prueba RT-PCR para SARS-CoV-2.
- Determinar si el tipo de paciente está asociada con la persistencia del RNA viral de la prueba RT-PCR para SARS-CoV-2.
- Describir si el ingreso tardío hospitalario está asociado con la persistencia del RNA viral de la prueba RT-PCR para SARS-CoV-2.
- Identificar si el uso de antiviral está asociado con la persistencia del RNA viral de la prueba RT-SARS-CoV-2.

CAPÍTULO III
MARCO METODOLÓGICO

3.1 ÁREA DE ESTUDIO

La República de Panamá está ubicada entre las siguientes coordenadas: los 7 12'07" y 9 38'46" de latitud norte y los 77 09'24"y 83 03'07" de longitud oeste. Limita al norte con el Mar Caribe, al este con la República de Colombia, al sur con el Océano Pacífico y al oeste con la República de Costa Rica. Está organizada en estado soberano e independiente, cuya denominación es la República de Panamá. Su gobierno es unitario, republicano, democrático y representativo; el poder público sólo emana del pueblo, lo ejerce el Estado conforme la Constitución lo establece, por medio de los Órganos Legislativo, Ejecutivo y Judicial, los cuales actúan limitada y separadamente, pero en armónica colaboración. El territorio de la República de Panamá comprende la superficie terrestre, el mar territorial, la plataforma continental submarina, el subsuelo y el espacio aéreo entre Colombia y Costa Rica, de acuerdo con los tratados de límites celebrados por Panamá con estos Estados; con una superficie total de 75,517 km² (INEC, 2010).

La subdivisión político administrativa comprende 10 provincias, 77 distritos o municipios, cinco comarcas indígenas y 655 corregimientos. Según estimaciones y proyecciones del INEC la población panameña alcanzó 4,278,500 habitantes (INEC, 2020). En el 2015, la esperanza de vida al nacer fue de 78.0 años (80.6 años en mujeres y 73.4 años en hombres) y de 70.0 años en las comarcas indígenas. La situación económica está determinada sobre todo por la actividad aeroportuaria y el comercio del Canal de Panamá y de la Zona Libre de Colón. El crecimiento estimado del producto interno bruto (PIB) para el 2016 fue de 6.2%, el más alto de la Región de las Américas (OPS/OMS, s.f.).

El dinamismo de la economía panameña es uno de los rasgos distintivos del desarrollo experimentado por el país en los últimos 25 años. El aprovechamiento de ventajas comparativas como su ubicación geográfica, el potenciamiento de sectores estratégicos que han servido de pilares para impulsar el desarrollo económico del país y el uso eficiente de su capital natural ha impulsado la generación de ventajas competitivas propias de una economía pequeña y abierta, que le ha permitido crecer a una tasa promedio de 5.9% en el período 1990-2015 y de 7.6% en el período 2005-2015. Una fuente importante de crecimiento la ha constituido la formación bruta de capital fijo, tanto pública como privada (principalmente en construcción), sumada a un importante desarrollo de servicios logísticos orientados al comercio exterior, la solidez de su sistema financiero y bancario y el dinamismo mostrado por el consumo interno (CEPAL, 2017).

3.2 TIPO Y DISEÑO GENERAL DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio analítico de casos y controles para determinar los factores asociados a la persistencia del RNA viral de la prueba RT-PCR para SARS-CoV-2 en Panamá. Tomando en cuenta que la persistencia de la replicación de ARN viral para SARS CoV-2 es un evento poco frecuente, el estudio de casos y controles nos permite realizar estudios con tamaños muestrales relativamente pequeños; además exigen poco tiempo en su ejecución y son relativamente baratos comparados con los estudios de cohorte.

En donde se define:

➤ Caso: Pacientes con diagnóstico de Enfermedad COVID-19 que muestren tres pruebas positivas consecutivas del RNA viral para SARS-CoV-2. La primera al

momento del diagnóstico, la segunda con un mínimo de 14 días después de la primera, y la tercera con un mínimo de 24 horas después de la segunda.

➤ Control: Pacientes con diagnóstico de Enfermedad COVID-19 que muestren la primera prueba positiva del RNA viral para SARS-CoV-2, siendo la segunda y tercera pruebas ambas negativas elegidas al azar en el mismo día que se diagnosticó su respectivo control.

3.3 UNIVERSO DE ESTUDIO

El universo fueron pacientes diagnosticados con COVID-19 en la República de Panamá marzo a junio de 2020.

Para designar pacientes con COVID-19, se tomó de referencia la base nacional COVID-19 del Departamento Nacional de Epidemiología del Ministerio de Salud para determinar el universo de estudio, la población panameña con diagnóstico de COVID-19 por prueba de laboratorio RT-PCR contra SARS-CoV-2 fueron hasta la fecha de corte del estudio 23,266 personas.

3.4 SELECCIÓN Y TAMAÑO DE LA MUESTRA, UNIDAD DE ANÁLISIS Y OBSERVACIÓN

La muestra para el estudio fueron los pacientes consignados en la base nacional con segundas y terceras muestras que han mantenido persistencia del RNA viral para SARS-CoV-2 en la República de Panamá en el periodo comprendido de marzo a junio de 2020, que fueron diagnosticados por prueba laboratorial por el Instituto Conmemorativo Gorgas de estudios para la Salud y otros laboratorios autorizados.

Se utilizó para el cálculo de la muestra de casos y controles Statcalc de Epi info, para un poder de 80%, un nivel de confianza de 95% y una razón de controles de 4 para cada caso. Obteniendo una muestra de 57 casos y 226 controles (283 en total).

Según los datos por prueba de laboratorio fueron 308 casos con persistencia del RNA viral, por lo que trabajaremos con la totalidad que se reportan. Por cada caso se enrolará en el estudio cuatro controles al azar a razón de un caso por cada cuatro controles, para lograr mayor representatividad. Por lo que se requiere una cantidad de 308 casos y 1,232 controles (1,540 en total).

Ilustración 1. CÁLCULO DE LA MUESTRA

StatCalc - Sample Size and Power
Unmatched Case-Control Study (Comparison of ILL and NOT ILL)

Two-sided confidence level: 95%
 Power: 80%
 Ratio of controls to cases: 4
 Percent of controls exposed: 50%
 Odds ratio: 2.5
 Percent of cases with exposure: 71.4%

	Kelsey	Fleiss	Fleiss w/ CC
Cases	54	51	57
Controls	213	203	226
Total	267	254	283

ANALIZAR DATOS
 EPI INFO™ WEBSITE | ABOUT EPI INFO™
 Manipular, transformar y analizar datos utilizando comandos.
 LANGUAGE: es-ES VERSION: 7.2.3.1
 Ver resultados analíticos con instrumentos, gráficos y tablas.

3.5 SELECCIÓN DE CASOS

Pacientes con diagnóstico de Enfermedad COVID-19 que muestren tres pruebas positivas consecutivas de PCR-RT para SARS-CoV-2, por el Instituto Conmemorativo Gorgas de Estudios para la Salud (ICGES).

3.6 SELECCIÓN DE CONTROLES

Pacientes con diagnóstico de Enfermedad COVID-19 que muestren la primera prueba positiva del RNA viral para SARS-CoV-2, siendo la segunda y tercera prueba negativas consecutivas del RNA viral para SARS-CoV-2 por el ICGES.

3.7 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

CASOS

- Pacientes con diagnóstico de Enfermedad COVID-19 en Panamá de marzo a junio de 2020 que muestren 3 pruebas positivas consecutivas del RNA viral para SARS-CoV-2.
- Pacientes reportados en el en el Sistema de Vigilancia en Salud Pública del Ministerio de Salud.

CONTROLES

- Pacientes con diagnóstico de Enfermedad COVID-19 en Panamá de marzo a junio de 2020 que muestren la primera prueba positiva del RNA viral para SARS-CoV-2, pero tanto la segunda como la tercera prueba negativas consecutivas del RNA viral para SARS-CoV-2, después del día 14 de la fecha de inicio de síntomas.

3.8 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

CASOS

- Pacientes que no cuenten con la información completa de las variables a estudiar.
- Pacientes que cuenten con diferentes pruebas diagnósticas (antígeno y PCR), y diferentes laboratorios de procesamiento de muestras.

CONTROLES

- Pacientes con diagnóstico de Enfermedad COVID-19 en Panamá de marzo a junio de 2020 que muestren incongruencias en los resultados de la prueba para SARS-CoV-2 (primera prueba positiva del RNA viral para SARS-CoV-2, segunda prueba negativa y tercera prueba positiva consecutivas del RNA viral para SARS-CoV-2).

3.9 DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

Tabla 1. OPERALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

NOMBRE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA	¿CÓMO LA MEDIRÁ?	DIMENSIONES	DATOS QUE ARROJARÁ
PERSISTENCIA DEL RNA VIRAL DE LA PRUEBA RT-PCR PARA SARS-CoV-2	Mantener prueba de PCR positiva en el segundo y tercer control	Cualitativa	Nominal	De la Base de datos del MINSA	Persistente o no persistente	Sí / No
SEXO	Según sexo biológico de nacimiento	Cualitativa	Nominal	De la Base de datos del MINSA	Masculino o femenino	Masculino/ Femenino
EDAD	Edad cumplida en meses, o años	Cuantitativa	Numérica Discreta	De la Base de datos del MINSA	Meses o años	0-9 10-19 20-29 30-39 40-49 50-59 60-69 70-79 80-89 90-99 ≥100
PROCEDENCIA	Lugar geográfico habitual de residencia	Cualitativa	Nominal	De la Base de datos del MINSA	Provincia y corregimiento	Entre las provincias y corregimientos del país
SEGURIDAD SOCIAL	Contar con el beneficio de seguridad social	Cualitativa	Nominal	De la Base de datos del MINSA	Asegurado o no asegurado	Sí / No
SINTOMATOLOGÍA	Reporte de síntomas sugestivos de COVID-19	Cualitativa	Nominal	De la Base de datos del MINSA	Síntomas reportados por el paciente	Presencia o ausencia de Fiebre Tos Odinofagia Disnea Otros
TIPO DE PACIENTE	Lugar donde se encuentra el caso aislado	Cualitativa	Nominal	De la Base de datos del MINSA	Aislamiento domiciliario u hospitalización	Domicilio Hotel Sala UCI
INGRESO TARDÍO HOSPITALARIO	Ingreso al hospital después de 5 días de haber iniciado síntomas	Cualitativa	Nominal	De la Base de datos del MINSA	Más de 5 días. Tomando desde la fecha de inicio de síntomas y el ingreso hospitalario	Sí / No
USO ANTIVIRAL DE	Declaración de uso de algún antiviral	Cualitativa	Nominal	De la Base de datos del MINSA	Si usó o no	Sí / No

3.10 PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

La información se tomó de la base de datos del Departamento Nacional de Epidemiología del MINSA que será codificada para obtener información anónima requerida de los casos y de los controles con diagnóstico de COVID-19 y fueron recolectados por los investigadores. Se tabularon personalmente a través del instrumento de recolección de información. (ver Anexo 1).

Una vez obtenidos los datos se realizó el procesamiento estadístico de la información a través de EPI INFO y STATA.

Empleo de una PC CORE i5, con sistema operativo Windows 10. Los textos se procesaron con Word 365, y las tablas se realizaron con Excel 365.

Instrumento por utilizar: Se realizó en Excel. Anexamos la imagen del cuestionario para ingresar los datos el cual fue validado por expertos (ver Anexo 1).

3.11 PROCEDIMIENTOS PARA GARANTIZAR ASPECTOS ÉTICOS EN LAS INVESTIGACIONES CON SERES HUMANOS

Es importante el estudio de los factores asociados a la persistencia del RNA viral en las pruebas de RT-PCR para SARS-CoV-2 en Panamá, ya que tomando en cuenta que desconocemos el final del problema que representa la actual pandemia en salud pública a nivel mundial, consideramos pertinente y necesario desde el punto de vista epidemiológico y demográfico, la identificación de las características del grupo poblacional panameño que muestre persistencia del RNA para SARS-CoV-2.

Este estudio tiene como finalidad, además de aportar evidencia y nuevas perspectivas de la actual situación de salud, y serán de utilidad para la comunidad científica como para el público en general., también forma parte de los requisitos para la obtención del Título de Doctorado en Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad de Panamá.

Se solicitó la aprobación para la ejecución de este proyecto de investigación al Departamento Nacional de Epidemiología de la Dirección General de Salud Pública del Ministerio de Salud, y las autoridades correspondientes. Para su realización no se requirió de consentimiento informado ya que se realizó revisión de bases de datos nacionales y no se tenía contacto directo con los participantes; las bases de datos estaban debidamente anonimizadas para proteger la identidad de los datos; sin embargo, quedó plasmada la información del estudio, su propósito, y se garantizó la confidencialidad de la información a través de la firma de un acuerdo de confidencialidad (ver Anexo 2).

Se contemplaron las consideraciones de valoración bioética ya que los investigadores aceptan cumplir con los principios éticos y morales que deben regir toda investigación relacionada con seres humanos como: Declaración de Helsinki, Informe Belmont, Buenas Prácticas Clínicas y las Normas y Criterios Éticos establecidos en los códigos nacionales de ética y/o leyes vigentes.

El investigador no presentó conflictos de interés en la conducción del protocolo de investigación, no se contó con colaboradores para la realización del estudio.

La investigación se realizó por autogestión, y la misma fue utilizada con fines académicos y científicos, y los datos obtenidos fueron presentados a los docentes, a las autoridades de la Escuela de Salud Pública de la Universidad de Panamá y a la Dirección General de Salud del Ministerio de Salud. Todo este proceso y documentación se presentó al Comité Nacional de Bioética (CNBI), para su revisión y refrendo.

3.12 ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

Luego de haber realizado el debido el control de calidad los datos e ingreso de la información a la base de datos, se realizó un análisis descriptivo inicial para ambos grupos, correspondientes a los casos y a los controles para cada una de las variables, resumidas en medidas de tendencia central y de dispersión tomando en cuenta la escala de medición de las variables y su distribución. Las variables cualitativas se presentaron como frecuencias simples y proporciones o porcentajes. El promedio como medida de tendencia central y la desviación estándar como medida de dispersión para variables cuantitativas continuas y que tengan distribución normal; en las variables cuantitativas discontinuas o continuas que no tengan distribución normal se expresarán como mediana y rango intercuartílico, respectivamente.

Los datos y resultados se presentan en tablas utilizando los programas Microsoft Office Excel 2007 y Microsoft Office Word 200.

Se determinó la significancia estadística con la prueba de chi cuadrado, para un nivel de confianza del 95% y un nivel de error deseado $< 5\%$. Se midió la fuerza de asociación a través de la prueba de Odds Ratio. La consistencia de la asociación se valoró a través de los límites de confianza.

CAPÍTULO IV
RESULTADOS Y ANÁLISIS

4.1 RESULTADOS

De la totalidad de los casos a estudiar 308, se depuraron quedando con 188 casos distribuidos en la República de Panamá; del estudio 120 casos no fueron tomados en el estudio ya que:

- No fueron consignados en el SISVIG
- Eran duplicados
- No cumplieron con los criterios de inclusión

4.1.1 Descripción de los casos y controles

La media para la **edad** de los participantes fue 43.8 años (sd +/-17.7) para los casos y 38.1 años (sd +/-17.4) para los controles. Mientras que, según el **sexo** para los casos 87 (46.3%) correspondieron al femenino y 101 (53.7%) al masculino; y para los controles 332 (44.1%) eran femeninas y 420 (55.9%) masculinos (ver Tabla 1).

Para la **seguridad social** fueron consignados en los casos 154 (81.9%) como asegurado, 31 (16.5%) como no asegurado y 3 (1.6%) fueron desconocidos; para los controles 492 (65.4%) se consignaron como asegurados, 241 (32.1%) como no asegurados y 19 (2.5%) como desconocido (ver Tabla 1).

En cuanto a **la residencia** la distribución fue para los casos la Región Metropolitana 90 (47.9%), Panamá Oeste 46 (24.5%), Panamá Este 10 (5.3%), San Miguelito 10 (5.3%), Veraguas 7 (3.7%), Colón 6 (3.2%), Guna Yala 6 (3.2%), Chiriquí 4 (2.1%), Panamá Norte 3 (1.6%), Darién 2 (1.1%), Bocas del Toro 1 (0.5%), Coclé 1 (0.5%), Ngäbe Bugle 1 (0.5%), Herrera 1 (0.5%). Y para los controles la Región Metropolitana

262 (34.8%), Panamá Oeste 128 (17.0%), San Miguelito 104 (13.8%), Panamá Norte 62 (8.2%), Panamá Este 51 (6.8%), Veraguas 32 (4.3%), Bocas del Toro 28 (3.7%), Chiriquí 28 (3.7%), Colón 24 (3.2%), Darién 10 (1.3%), Coclé 9 (1.2%), Guna Yala 8 (1.1%), Ngäbe Bugle 6 (0.8%) (ver Tabla 1).

Los **corregimientos** con mayor representación en los casos fueron Tocumen 21 (11.2%), Arraiján 15 (8.0%), Vista Alegre 13 (6.9%), Curundú 8 (4.3%), Mañanitas 8 (4.3%), Pedregal 8 (4.3%), Juan Díaz 7 (3.7%), Santa Ana 7 (3.7%), 24 de Diciembre 6 (3.2%), el resto de los corregimientos presentaron cifras debajo del 3.0%. Para los controles fueron Arraiján 31 (4.1%), Pacora 29 (3.9%), Tocumen 29 (3.9%), 24 de Diciembre 27 (3.6%), Belisario Porras 24 (3.2%), Vista Alegre 22 (2.9%), Alcalde Díaz 21 (2.8%), Río Abajo 20 (2.7%), Belisario Frías 19 (2.5%), el resto de los corregimientos reportaron cifras debajo del 2.5% (ver Tabla 1).

La **presencia y ausencia de síntomas** fueron consignados en los casos como 187 (99.5%) sintomáticos, 1 (0.5%) asintomático y en los controles 739 (98.3%) sintomáticos, 13 (1.7%) asintomáticos. Los síntomas más frecuentes fueron para los casos fiebre 128 (68.1%), tos 115 (61.2%), odinofagia 58 (30.9%), disnea 52 (27.7%), rinorrea 37 (19.7%), cefalea 35 (18.6%), astenia 12 (6.4%), anosmia 9 (4.8%), diarrea 8 (4.3%), dolor torácico 8 (4.3%). Mientras que para los controles fiebre 439 (58.4%), tos 371 (49.3%), odinofagia 240 (31.9%), rinorrea 167 (22.2%), cefalea 118 (15.7%), disnea 62 (8.2%), anosmia 46 (6.1%), diarrea 45 (6.0%), ageusia 37 (4.9%), astenia 23 (3.1%) (ver Tabla 1).

Para el **tipo de paciente** se consignaron en los casos 103 (54.8%) hicieron aislamiento domiciliario, 18 (9.6%) cumplieron aislamiento en hotel, 67 (35.6%) requirieron

atención hospitalaria de los cuales 58 (85.3%) fueron a sala de hospitalización y 9 (13.2%) en unidad de cuidados intensivos. Mientras que en los controles 566 (75.3%) hicieron aislamiento domiciliar, 97 (12.9%) cumplieron aislamiento en hotel, 89 (11.8%) requirieron atención hospitalaria de los cuales 74 (83.1%) fueron a sala de hospitalización y 15 (16.9%) en unidad de cuidados intensivos. De aquellos pacientes que fueron hospitalizados ingresaron tardíamente 38 (56.7%) para los casos y 35 (39.3%) para los controles (ver Tabla 1).

En cuanto al **uso de antivirales** fueron consignados en los casos en 1 (0.5%) su uso, 156 (83.0%) no usados, 31 (16.5%) desconocidos; y para los controles 3 (0.4%) lo usaron, 610 (81.1%) no lo usaron, 139 (18.5%) fueron desconocidos (ver Tabla 1).

4.1.2 Estadística inferencial

Las variables que fueron significativas en el análisis bivariado fueron: la edad de 20-29 años (X^2 : 6.34, OR: 0.57, IC95: 0.36-0.89), tener seguridad social (X^2 : 18.39, OR: 2.43, IC95: 1.60-3.69), las regiones de salud de Bocas del Toro (X^2 : 7.12, OR: 0.10, IC95: 0.01-0.78), Guna Yala (X^2 : 4.64, OR: 2.18, IC95: 1.26-6.46), Panamá Norte (X^2 : 10.32, OR: 0.14, IC95: 0.08-0.46) y San Miguelito (X^2 : 10.21, OR: 0.28, IC95: 0.20-0.56), los síntomas fueron fiebre (X^2 : 0.92, OR: 1.52, IC95: 1.08-2.14), tos (X^2 : 8.43, OR: 1.61, IC95: 1.17-2.24), disnea (X^2 : 53.14, OR: 4.26, IC95: 2.82-6.42), astenia (X^2 : 4.63, OR: 2.16, IC95: 1.05-4.43), dolor torácico (X^2 : 16.53, OR: 8.31, IC95: 2.28-27.91), la hospitalización (X^2 : 61.50, OR: 4.12, IC95: 2.84-5.98), sala de hospitalización (X^2 : 54.95, OR: 4.09, IC95: 2.76-6.05), la UCI (X^2 : 4.71, OR: 2.47, IC95: 1.06-5.74), y el ingreso tardío hospitalario (X^2 : 4.61, OR: 2.02, IC95: 1.06-3.85) (ver Tabla 1).

Tabla 1. Factores Epidemiológicos en casos y controles. Estudio de Persistencia del RNA en la prueba RT-PCR para SARS-CoV-2 en la República de Panamá, marzo a junio 2020.

Características	N (%)		X ²	OR	IC95%
	Casos	Controles			
Edad $\mu \pm DE$	43.8 +/-17.7	38.1 +/-17.4			
Rango etario					
De 0 a 9	3 (1.6)	34 (4.5)		(Ref.)	
De 10 a 19	7 (3.7)	51 (6.8)	2.43	0.53	0.24-1.19
De 20 a 29	27 (14.4)	171 (22.7)	6.34	0.57	0.36-0.89
De 30 a 39	43 (22.9)	165 (21.9)	0.08	1.06	0.72-1.55
De 40 a 49	44 (23.4)	144 (19.1)	1.70	1.29	0.87-1.89
De 50 a 59	33 (17.6)	98 (13.0)	2.56	1.42	0.92-2.19
De 60 a 69	14 (7.4)	56 (7.5)	0	1.00	0.54-1.84
De 70 a 79	9 (4.8)	21 (2.8)	1.93	1.75	0.79-3.89
De 80 a 89	6 (3.2)	9 (1.2)	3.81	2.72	0.96-7.74
De 90 a 99	2 (1.1)	3 (0.4)	1.26	2.68	0.45-16.18
Sexo					
Femenino	87 (46.3)	332 (44.1)	0.28	1.09	0.79-1.50
Masculino	101 (53.7)	420 (55.9)			
Seguridad Social					
Asegurado	154 (81.9)	492 (65.4)	18.39	2.43	1.60-3.69
No asegurado	31 (16.5)	241 (32.1)			
Región de Salud					
Bocas del Toro	1 (0.5)	28 (3.7)	5.12	0.10	0.01-0.78
Chiriquí	4 (2.1)	28 (3.7)	1.16	0.42	0.24-1.22
Coclé	1 (0.5)	9 (1.2)	0.63	0.32	0.11-2.59
Colón	6 (3.2)	24 (3.2)	0	0.73	0.45-1.84
Darién	2 (1.1)	10 (1.3)	0.08	0.58	0.27-2.71
Guna Yala	6 (3.2)	8 (1.1)	4.64	2.18	1.26-6.46
Herrera	1 (0.5)	0 (0.0)		ND	
Metropolitana	90 (47.9)	262 (34.8)		(Ref.)	
Ngäbe Buglé	1 (0.5)	6 (0.8)	0.14	0.49	0.16-4.08
Panamá Este	10 (5.3)	51 (6.8)	0.53	0.57	0.40-1.17
Panamá Norte	3 (1.6)	62 (8.2)	10.32	0.14	0.08-0.46
Panamá Oeste	46 (24.5)	128 (17.0)	5.52	1.05	0.08-1.58
San Miguelito	10 (5.3)	104 (13.8)	10.21	0.28	0.20-0.56
Veraguas	7 (3.7)	32 (4.3)	0.11	0.64	0.41-1.49
Síntomas					
Sintomático	187 (99.5)	739 (98.3)	1.47	3.30	0.43-25.31
Asintomático	1 (0.5)	13 (1.7)			
Fiebre	128 (68.1)	439 (58.4)	5.92	1.52	1.08-2.14

	Tos	115 (61.2)	371 (49.3)	8.43	1.61	1.17-2.24
	Odinofagia	58 (30.9)	240 (31.9)	0.08	0.95	0.67-1.13
	Rinorrea	37 (19.7)	167 (22.2)	0.56	0.86	0.58-1.28
	Cefalea	35 (18.6)	118 (15.7)	0.94	1.23	0.81-1.86
	Disnea	52 (27.7)	62 (8.2)	53.14	4.26	2.82-6.42
	Anosmia	9 (4.8)	46 (6.1)	0.48	0.77	0.37-1.61
	Diarrea	8 (4.3)	45 (6.0)	0.84	0.70	0.32-1.51
	Ageusia	6 (3.2)	37 (4.9)	1.03	0.64	0.26-1.53
	Astenia	12 (6.4)	23 (3.1)	4.63	2.16	1.05-4.43
	Malestar general	6 (3.2)	13 (1.7)	1.62	1.87	0.70-5.00
	Mialgia	7 (3.7)	11 (1.5)	4.09	2.61	1.00-6.81
	Vómito	2 (1.1)	14 (1.9)	0.57	0.57	0.13-2.52
	Nauseas	4 (2.1)	8 (1.1)	1.35	2.02	0.60-6.79
	Dolor torácico	8 (4.3)	4 (0.5)	16.53	8.31	2.48-27.91
Tipo de paciente						
	Domicilio	103 (54.8)	566 (75.3)		(Ref.)	
	Hotel	18 (9.6)	97 (12.9)	1.55	1.02	0.80-1.20
	Hospitalización	67 (35.6)	89 (11.8)	61.50	4.14	4.13-4.14
	Sala	58 (85.3)	74 (83.1)	54.95	4.31	4.30-4.31
	UCI	9 (13.2)	15 (16.9)	4.71	3.30	3.27-3.33
Ingreso hospitalario						
	Ingreso tardío	38 (56.7)	35 (39.3)	4.61	2.02	1.06-3.85
	Ingreso temprano	29 (43.3)	54 (60.7)			
Uso de Antivirales*						
	Si	1 (0.6)	3 (1.0)	0.05	1.30	0.13-12.62
	No	156 (99.4)	610 (99.0)			

ND: no disponible debido a cuentas bajas

*Hubo 170 personas, 31 casos y 139 controles en el cual no hubo información en relación al uso de antivirales

4.2 DISCUSIÓN

La **edad** de los participantes del estudio para los casos de persistencia del RNA en la prueba RT-PCR se encontraban en una media de 43.8 años y aun en nuestro estudio solo nos dio significativo la edad de 20-29 años (X^2 : 6.34, OR: 0.57, IC95: 0.36-0.89); se observa aumento de la asociación a medida que avanza la edad. Comparado con un estudio de cohorte prospectivo en la provincia de Reggio Emilia, Italia. Se detectó aclaramiento viral en 704 de los 1162 pacientes (60.6%). La mediana de tiempo hasta la eliminación viral en esta cohorte fue de 30 días desde el primer hisopo positivo y de 36 días desde el inicio de los síntomas, con una tendencia creciente al aumento de la edad (hasta 38 días en mayores de 70 años) (Mancuso, y otros, 2020). Otro estudio en pacientes infectados que ingresaron en salas de aislamiento en el Hospital Popular No. 3 de la provincia de Hubei, China; los resultados demostraron que la edad avanzada se asoció de forma independiente con la eliminación prolongada del ARN del SARS-CoV-2; edad mayor de 50 años OR (IC 95%) 2.13 (1,02-4,44) p: 0.04 (Yan, y otros, 2020).

Para el **sexo** encontramos que más del 50% corresponden al masculino, 53.7% para los casos y 55.9% para los controles; sin embargo, en nuestro estudio no se encontró asociación. Diferente a lo encontrado en un estudio retrospectivo, donde evaluaron los factores de riesgo asociados con la diseminación de ARN del SARS-CoV-2 en una cohorte de 113 pacientes sintomáticos de 2 hospitales fuera de Wuhan; donde el análisis multivariado indicó que el sexo masculino (OR, 3.24; IC del 95%, 1.31-8.02; P = 0.011) fue un factor independiente asociado con la duración de la diseminación del ARN del SARS-CoV-2 (Xu, y otros, 2020).

Los **síntomas** más frecuentes en este estudio para los casos de persistencia de la prueba fueron fiebre 128 (68.1%), tos 115 (61.2%), odinofagia 58 (30.9%), disnea 52 (27.7%), rinorrea 37 (19.7%), cefalea 35 (18.6%), astenia 12 (6.4%), anosmia 9 (4.8%), diarrea 8 (4.3%), dolor torácico 8 (4.3%). Mediante el análisis bivariado los síntomas significativos fueron fiebre (X^2 : 5.92, OR: 1.52, IC95: 1.08-2.14), tos (X^2 : 8.43, OR: 1.61, IC95: 1.17-2.24), disnea (X^2 : 53.14, OR: 4.26, IC95: 2.82-6.42), astenia (X^2 : 4.63, OR: 2.16, IC95: 1.05-4.43), dolor torácico (X^2 : 16.53, OR: 8.31, IC95: 2.28-27.91).

Una revisión sistemática y un metaanálisis de pacientes dados de alta que volvieron a dar positivo para RT-PCR. Diecinueve estudios ($n = 101$) mostraron que los pacientes dados de alta no tenían **síntomas** cuando la prueba fue positiva. Entre 55 estudios, 1,054 pacientes tenían síntomas, tos (19.82%) y fiebre (14.99%) fueron los síntomas principales, seguidos de la fatiga (6.26%), disnea (3.60%), dolor y congestión en el pecho (3.51%), mialgia (2.94%), dolor de garganta (2.37%) y dolor de cabeza (1.68%) (Ren, y otros, 2021).

Los casos de persistencia de la prueba en este estudio que requirieron aislamiento domiciliario 103 (54.8%), aislamiento en hotel 18 (9.6%), atención hospitalaria 67 (35.6%) de los cuales 58 (85.3%) fueron a sala de hospitalización y 9 (13.2%) a unidad de cuidados intensivos. Para el análisis bivariado fueron significativos la hospitalización (X^2 : 61.50, OR: 4.12, IC95: 2.84-5.98), sala de hospitalización (X^2 : 54.95, OR: 4.09, IC95: 2.76-6.05), la UCI (X^2 : 4.71, OR: 2.47, IC95: 1.06-5.74). Similar a lo encontrado en una cohorte prospectiva donde el tiempo de eliminación del virus fue significativamente más prolongado en los pacientes graves que en los no graves (mediana 23 frente a 20 días, $p = 0.023$) (Wenting, y otros, 2020).

Una cohorte retrospectiva y multicéntrica, que incluyó a todos los pacientes adultos hospitalizados (≥ 18 años) con COVID-19 confirmado por laboratorio del Hospital Jinyintan y el Hospital Pulmonar de Wuhan (Wuhan, China); encontró que la mediana de duración de la diseminación viral fue de 19.0 días (17.0-22.0) en pacientes con estado de enfermedad grave y 24.0 días (22.0-30.0) en pacientes con estado crítico de enfermedad (Zhou, y otros, 2020).

Jeroen y otros recomiendan que las pautas de prevención y control de infecciones deben tener en cuenta que los pacientes con COVID-19 grave o crítico pueden diseminar el virus infeccioso durante períodos de tiempo más prolongados en comparación con lo que se ha informado en pacientes con COVID-19 leve (Jeroen, y otros, 2020).

De los pacientes con persistencia de la prueba que fueron **hospitalizados ingresaron tardíamente** 38 (56.7%). En el análisis bivariado resultó significativo el ingreso tardío hospitalario (X^2 : 4.61, OR: 2.02, IC95: 1.06-3.85).

Un estudio retrospectivo evaluó los factores de riesgo asociados con la diseminación de ARN del coronavirus 2 (SARS-CoV-2) en 2 hospitales fuera de Wuhan. El análisis multivariado indicó que el tiempo desde el inicio de la enfermedad hasta el **ingreso hospitalario** (razón de momios [OR], 1.30; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1.10-1.54; $p = 0.002$) fue un factor independiente asociado con la duración de la diseminación del ARN viral. El análisis de la curva de Kaplan-Meier mostró que los pacientes ingresados en el hospital 5 días después del inicio de la enfermedad lograron una mayor probabilidad de una eliminación más rápida del RNA viral ($p = 0.021$) que los

pacientes ingresados en el hospital más de 5 días después del inicio de la enfermedad (Xu, y otros, 2020).

La información para el **uso de antivirales** en este estudio arrojó que el 83.0% no lo usaron y un 16.5% fue desconocido. Para otros estudios como el realizado en el Departamento de Enfermedades Infecciosas en el Hospital de Wuhan; se revisaron los registros médicos y se encontró que la duración de la eliminación del ARN del SARS-CoV-2 en la PCR superior a 30 días se encontró en 36 pacientes. La mayoría de los pacientes recibieron terapia antiviral al comienzo de la infección al menos una semana (Li, Wang, & Tangfeng, 2020).

Según datos recopilados de todos los pacientes infectados con SARS-CoV-2 que ingresaron en salas de aislamiento y tuvieron conversión por PCR en el Hospital Popular No. 3 de la provincia de Hubei, China. Los pacientes que iniciaron el tratamiento con LPV / r dentro de los 10 días del inicio de los síntomas tuvieron una duración más corta de la eliminación del ARN viral en comparación con aquellos sin tratamiento con LPV / r (mediana de 19 días versus 28.5 días; rango logarítmico $p < 0.0001$) (Yan, y otros, 2020).

Una cohorte retrospectiva y multicéntrica, que incluyó a todos los pacientes adultos hospitalizados (≥ 18 años) con COVID-19 confirmado por laboratorio del Hospital Jinyintan y el Hospital Pulmonar de Wuhan (Wuhan, China); encontró que el tratamiento antivírico eficaz podría mejorar los resultados en COVID-19, aunque no se observó un acortamiento de la duración de la eliminación viral después del tratamiento con lopinavir / ritonavir en el estudio donde la duración media de la diseminación viral fue de 22.0 días. (18 · 0-24 · 0) (Zhou, y otros, 2020).

CONCLUSIONES

- La media de la edad de los casos de persistencia del RNA viral de la prueba RT-PCR para SARS-CoV-2 fue de 43.8 años (sd +/-17.7), donde se encontró asociación entre la edad a medida que avanza y la persistencia.
- El sexo masculino en los casos de persistencia del RNA viral de la prueba RT-PCR para SARS-CoV-2 correspondieron al 53.7%, pero no se encontró asociación.
- La seguridad social fue consignada en los casos de persistencia del RNA viral de la prueba RT-PCR para SARS-CoV-2 en el 81.9% como asegurado, resultando en este estudio con una fuerte asociación como factor de riesgo.
- En cuanto a la residencia encontramos asociación como factor de riesgo las regiones de Guna Yala, Metropolitana, Panamá Oeste; y como factor protector las regiones de Panamá Norte y San Miguelito.
- Los síntomas que se encontró asociación con la persistencia del RNA viral de la prueba RT-PCR para SARS-CoV-2 fueron fiebre, tos, disnea, astenia y dolor torácico en el análisis bivariado, mientras que en el multivariado resultaron disnea y dolor torácico como factores de riesgo.
- En la variable tipo de paciente se encontró asociación como factor protector en aquellos que realizaron aislamiento domiciliario y como factor de riesgo en aquellos que requirieron hospitalización.
- El ingreso tardío hospitalario se encontró como un factor de riesgo de la persistencia del RNA viral de la prueba RT-PCR para SARS-CoV-2.

- Para el uso de antivirales no se pudo demostrar asociación con la persistencia del RNA viral de la prueba RT-SARS-CoV-2.

RECOMENDACIONES

- Elaboración de un abordaje estandarizado de la enfermedad por COVID-19 que sea implementado en pacientes asegurados como no asegurados.
- Elaboración de scores que combinen parámetros clínicos, analíticos que nos ayuden a realizar el diagnóstico diferencial con infecciones respiratorias en el contexto de un cuadro de COVID-19 con eliminación prolongada de virus.
- Implementar un sistema de captación de los pacientes COVID-19 propensos a presentar una enfermedad de moderada a severa, para acortar el tiempo del inicio de síntomas a la hospitalización; ya que una enfermedad severa y el ingreso tardío hospitalario se asociaron con la persistencia del RNA viral de la prueba RT-PCR para SARS-CoV-2.
- Consignar de manera obligatoria los ítems del sistema de vigilancia epidemiológica para ofrecer información de manera adecuada, evitando el subregistro; ya que el uso de antivirales fue una variable muy poco consignada.

BIBLIOGRAFÍA

- Boscolo-Rizzo, P., Borsetto, D., & Cristoforo, F. (02 de 07 de 2020). Evolution of Altered Sense of Smell or Taste in Patients With Mildly Symptomatic COVID-19. *JAMA*. doi:10.1001/jamaoto.2020.1379
- CEPAL. (2017). Análisis estructural de la economía panameña: el mercado laboral. Obtenido de https://repositorio.cepal.org/bitstream/handle/11362/41295/1/S1700217_es.pdf
- D'Ardes, D., Boccatonda, A., Rossi, I., Pontolillo, M., Cocco, G., Schiavone, C., . . . Cipollone, F. (2020). Long-term Positivity to SARS-CoV-2: A Clinical Case of COVID-19 with Persistent Evidence of Infection. *European Journal of Case Reports in Internal Medicine*, 1-2. doi:10.12890 / 2020_001707
- Elsevier. (2020). Guía práctica para sanitarios y pacientes del COVID-19. Elsevier. Obtenido de <https://www.elsevier.com/es-es/connect/coronavirus/guia-clinica-para-sanitarios-y-pacientes-del-covid-19>
- García, J., Ramírez, M., Barrero, A., Chávez, M., Jorge, V., & Serrano, M. (2020). Detección viral y respuesta serológica en pacientes críticos intubados con SARS-CoV-2. Implicaciones para retirada de aislamiento. Elsevier, 1-3. doi:doi.org/10.1016/j.medin.2020.04.014
- Gombar, S., Chang, M., Hogan, C., Zehnder, J., Boyd, S., Pinsky, B., & Shah, N. (2020). Persistent detection of SARS-CoV-2 RNA in patients and healthcare workers with COVID-19. Elsevier, 1-3. doi:10.1016/j.jcv.2020.104477
- Green, D., & al, e. (2020). Rendimiento clínico de las pruebas moleculares del SARS-CoV-2. medRxiv, 1-54.
- Green, D., Zucker, J., Westblade, L., Whittier, S., Rennert, H., Velu, P., . . . Sepulvera, J. (2020). Rendimiento clínico de las pruebas moleculares del SARS-CoV-2. medRxiv, 1-54. Obtenido de <https://doi.org/10.1101/2020.05.06.20093575>

- INEC. (2010). Instituto Nacional de Estadística y Censo. DATOS GENERALES E HISTÓRICOS DE LA REPÚBLICA DE PANAMÁ. Obtenido de https://www.inec.gob.pa/archivos/P3511DATOS_GENERALES.pdf
- INEC. (2020). Instituto Nacional de Estadística y Censo. Obtenido de Boletín 15: https://www.inec.gob.pa/publicaciones/Default3.aspx?ID_PUBLICACION=499&ID_CATEGORIA=3&ID_SUBCATEGORIA=10
- issa. (09 de abril de 2020). ww1.issa.int. Obtenido de Social security measures for the self-employed during the COVID-19 crisis: <https://ww1.issa.int/news/social-security-measures-self-employed-during-covid-19-crisis>
- Jeroen, K., David, V., Pieter, F., Bart, H., Mart, L., Nisreen, O., . . . Menno, E. (2020). Eliminación de virus infecciosos en pacientes hospitalizados con enfermedad por coronavirus-2019 (COVID-19): duración y determinantes clave. medrxiv, 1-28. Obtenido de <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.08.20125310v1>
- Lan L, X. D. (2020). Positive RT-PCR Test Results in Patients Recovered From COVID-19. JAMA, 323(15):1502-1503.
- Li, N., Wang, X., & Tangfeng, L. (2020). Liberación prolongada de ARN del SARS-CoV-2: no es un fenómeno raro. Journal of Medical Virology, 2286-2287. doi:10.1002/jmv.25952
- Li, Y., Yao, L., Li, J., Chen, L., Yivan, C., Cai, Z., & Yang, C. (2020). Stability issues of RT-PCR testing of SARS-CoV-2 for hospitalized patients clinically diagnosed with COVID-19. JOURNAL OF MEDICAL VIROLOGY, 2-7.
- Mancuso, P., Venturelli, F., Vicentini, M., Perilli, C., Loraza, E., Bisaccia, E., . . . Giorgi, P. (2020). Perfil temporal y determinantes de la diseminación viral y de la confirmación del aclaramiento viral en hisopos nasofaríngeos de sujetos positivos para SARS-CoV-2: un estudio de cohorte prospectivo basado en la población en Reggio Emilia, Italia. BMJ Open, 1-9. Obtenido de <https://bmjopen.bmj.com/content/10/8/e040380>

- McIntosh Kenneth, H. M. (17 de Abril de 2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Epidemiology, virology, clinical features, diagnosis, and prevention. Waltham: UpToDate. Obtenido de <https://www.uptodate.com>
- Ministerio de Salud - Chile. (2020). Informe Epidemiológico Enfermedad por SARS-CoV-2 (COVID-19). Chile: Ministerio de Salud.
- MINSA. (16 de Junio de 2020). minsa.b-cdn.net. Obtenido de COMUNICADO N° 113: http://minsa.b-cdn.net/sites/default/files/general/comunicado_ndeg_113.pdf
- MINSA. (10 de diciembre de 2020). [minsapma](http://www.minsa.gob.pa). Obtenido de [minsapma: http://www.minsa.gob.pa/noticia/comunicado-ndeg-290](http://www.minsa.gob.pa/noticia/comunicado-ndeg-290)
- MINSA. (11 de Julio de 2020). www.yomeinformopma.org. Obtenido de https://www.yomeinformopma.org/info_detail/137
- MSCBS. (18 de mayo de 2020). <https://www.mscbs.gob.es/>. Obtenido de Manejo clínico del COVID-19: atención hospitalaria: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Protocolo_manejo_clinico_ah_COVID-19.pdf
- OCDE. (03 de 04 de 2020). Organisation for Economic Cooperation and Development. Obtenido de <http://www.oecd.org/coronavirus/policy-responses/impacto-territorial-de-la-covid-19-gestionar-la-crisis-en-todos-los-niveles-de-gobierno-7d27f7d9/>
- Oliva Marín, J. (2020). Posibles estrategias de tratamiento para COVID-19. ALERTA. Revista Científica del Instituto Nacional de Salud, 87-100. doi: <https://doi.org/10.5377/alerta.v3i2.9626>
- Omar, S., Bartz, C., Becker, S., Basenach, S., Sandra, P., Trapp, C., . . . Chen, S. (2020). Duración de la detección del ARN del SARS-CoV-2 en pacientes con COVID-19 en aislamiento domiciliario, Renania-Palatinado, Alemania, 2020: análisis de supervivencia censurado por intervalos. *Eurosurveillance*, 1-8. doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.30.2001292

- OMS. (5 de Mayo de 2009). who.int. Obtenido de El uso de medicamentos antivirales contra la gripe por A (H1N1): https://www.who.int/csr/disease/swineflu/frequently_asked_questions/swineflu_fa_q_antivirals/es/
- OMS. (11 de Marzo de 2020). espanol.medscape.com. Obtenido de https://espanol.medscape.com/verarticulo/5905143?src=ppc_google_rlsa_mscp_ref_md-6mo_inlang-latam-int&gclid=Cj0KCQjw6ar4BRDnARIsAITGzIC-ZrrUhGp-p1jwtpb8hl_y2CGF9XXHnDp68cFdKWVnTQyC8TBfqtgaAhPREALw_wcB
- OMS. (2020). Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019. Obtenido de <https://www.who.int/docs/defaultsource/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>
- OMS. (09 de 07 de 2020). Transmisión del SARS-CoV-2: repercusiones sobre las precauciones en materia de prevención de infecciones. Obtenido de https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/333390/WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-Transmission_modes-2020.3-spa.pdf
- OMS. (4 de febrero de 2020). who.int. Obtenido de Atención en el domicilio a pacientes presuntamente infectados por el nuevo coronavirus (COVID-19) que presentan síntomas leves, y gestión de sus contactos.: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331397/WHO-nCov-IPC-HomeCare-2020.2-spa.pdf>
- OMS. (16 de Agosto de 2020). who.int. Obtenido de Actualizacion Epidemiologica Semanal: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200817-weekly-epi-update-1.pdf?sfvrsn=b6d49a76_4
- OMS. (11 de Julio de 2020). who.maps.arcgis.com. Obtenido de <https://who.maps.arcgis.com/apps/dashboards/efb745c3d88647779beccb91c0e715f9>

- OMS. (s.f.). www.who.int. Obtenido de www.who.int: https://www.who.int/topics/risk_factors/es/#:~:text=Un%20factor%20de%20riesgo%20es,sufrir%20una%20enfermedad%20o%20lesi%C3%B3n.
- ONU. (2010). unstats.un.org. Obtenido de Principios y recomendaciones para los censos de población y habitación: https://unstats.un.org/unsd/publication/seriesM/seriesm_67Rev2s.pdf
- OPS. (3 de abril de 2020). www.paho.org. Obtenido de GUÍA PARA EL CUIDADO CRÍTICO DE PACIENTES ADULTOS GRAVES CON CORONAVIRUS (COVID-19) EN LAS AMÉRICAS: https://www.paho.org/col/index.php?option=com_docman&view=download&alias=2295-guias-covid-19-cuidado-critico-abril-2020-abril-version-larga-v1&category_slug=covid-19&Itemid=688
- OPS/OMS. (s.f.). Organización Panamericana de la Salud. Recuperado el 20 de agosto de 2020, de Salud en las Américas: https://www.paho.org/salud-en-las-americas-2017/?page_t_es=informes%20de%20pais/panama&lang=es
- Palacios Cruz M., e. a. (2020). COVID-19, una emergencia de salud pública mundial. *Revista Clínica Española*, 1-7.
- Park, S. Y., Yun, S. G., Shin, J. W., Lee, B. Y., Son, H.-J. S., Lee, S., . . . Kim, T. H. (2020). Persistent severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 detection after resolution of coronavirus disease 2019-associated symptoms/signs. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 793-798. doi:10.3904 / kjim.2020.203
- Pérez Abreu, M. R., Tejada, G., Jesús, J., & Dieguez Guach, R. A. (2020). Características Clínico - Epidemiológicas de la COVID-19. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, 1-15.
- Perez Riera, A. (2020). Valor de las pruebas diagnosticas para el coronavirus. 1-4.
- RAE. (2019). Real Academia Española. Obtenido de <https://dle.rae.es/s%C3%ADntoma>
- RAE. (2020). Obtenido de <https://dle.rae.es/edad>

- Ren, X., Ren, X., Jiaao, Yongbo, Oiao, Yuexian, . . . Jin, Y. (2021). Una revisión sistemática y un metanálisis de pacientes con COVID-19 dados de alta que volvieron a dar positivo para RT-PCR. *EClinicalMedicine*. doi:10.1016 / j.eclinm.2021.100839
- Sánchez-Duque, J., Arce-Villalobos, L., & Rodríguez-Morales, A. (2020). Enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en América Latina: papel de la atención primaria en la preparación y respuesta. *ELSEVIER*, 369 -372. doi:10.1016/j.aprim.2020.04.001
- Siordia, J. (2020). Epidemiology and clinical features of COVID-19: A review of current literature. *Journal of Clinical Virology*, 127. doi:10.1016/j.jcv.2020.104357
- Ticona E, S. C. (2020). COVID-19: En este momento podría ser útil el tratamiento antiviral en casos leves. *An Fac med.* , 87-91. doi:https://doi.org/10.15381/anales.v81i1.17685
- Uthoff, A. (2012). Introducción a la Seguridad Social. DIPLOMADO BPS CEPAL. Obtenido de https://www.cepal.org/sites/default/files/news/files/introduccion_a_la_seguridad_social.pdf
- Walsh, K., Jordan, K., Clyne, B., Rohde, D., Drummond, L., Byrne, P., . . . Harrington, P. (2020). SARS-CoV-2 detection, viral load and infectivity over the course of an infection. *Elsevier*, 1-15. doi:10.1016/j.jinf.2020.06.067
- Wenting, T., Yanqiu, L., Juan, Z., Jing, W., Yunjie, D., & Zhaoxia, T. (2020). Cinética viral y respuestas de anticuerpos en pacientes con COVID-19. *Medrxiv*, 1-29. doi:10.1101/2020.03.24.20042382
- Xiao, A. T., Tong, Y. X., & Zhang, S. (2020). Profile of RT-PCR for SARS-CoV-2: a preliminary study from 56 COVID-19 patients. *PMC*, 1-12. doi:10.1093 / cid / ciaa460
- Xu, K., Chen, Y., Yuan, Y., Yi, P. Y., Ding, C. D., Wu, W., . . . Guo, Y. (2020). Factors Associated With Prolonged Viral RNA Shedding in Patients with Coronavirus

Disease 2019 (COVID-19). *Clinical Infectious Diseases*, 799-806. doi:10.1093 / cid / ciaa351

Yan, D., Yan, X., Zhu, Y., Huang, L., Dan, B., Zhang, G., & Gao, Y. (2020). Factores asociados con la diseminación viral prolongada y el impacto del tratamiento con lopinavir / ritonavir en pacientes hospitalizados no críticamente enfermos con infección por SARS-CoV-2. *European Respiratory Journal*, 1-9. Obtenido de <https://erj.ersjournals.com/content/56/1/2000799>

Younes, N., Al-Sadeq, D., Al-Jighefee, H., Younes, S., Al-Jamal, O., Daas, H., . . . Nasrallah, G. (2020). Challenges in Laboratory Diagnosis of the Novel Coronavirus SARS-CoV-2. *MDPI*, 1-27. doi:10.3390/v12060582

Zheng S, F. J. (21 de Abril de 2020). www.ncbi.nlm.nih.gov. Obtenido de Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/3/>

Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Lui, Y., & Lui, Z. (2020). Evolución clínica y factores de riesgo de mortalidad de pacientes adultos hospitalizados con COVID-19 en Wuhan, China: un estudio de cohorte retrospectivo. *The Lancet*, 1054-1962. doi:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)

PRESUPUESTO

En la siguiente tabla se presenta un desglose de los costos aproximados de esta investigación. Los costos serán asumidos en su totalidad por el investigador.

PRESUPUESTO DEL ESTUDIO

	Detalle de Gasto	Unidad	Precio	Cantidad	Total
Salario Personal Investigación	Investigador por 3 meses	Bl. 70.00 x h	Bl. 2066.00	1	6,198.00
Insumos y Materiales Oficina	Hojas de Papel	Paquete por 500	Bl. 8.50	10	85.00
	Tonner impresora y fotocopiadora láser	1 caja x mes	Bl. 300.00	1	300.00
	Bolígrafos	1 caja por 12	Bl. 5.00	1	5.00
	Encuadernación	1	Bl. 15.00	10	150.00
Transporte y Alimentación	Transporte por 3 meses	10.00 x día	Bl. 300.00	6	900.00
	Alimentación por 3 meses	10.00 x día	Bl. 300.00	6	900.00
Otros Gastos	Imprevisto		Bl. 500.00		500.00
TOTAL					9,038.00

La investigación tendrá un costo total de:

ANEXOS

ANEXO N° 1. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

<p style="text-align: center;">Aprobado</p> <p>Firma: _____</p> <p>Referencia: EC-CNBI-2020-12-123</p> <p>Fecha: 29 de diciembre de 2020_</p>	C N B I
--	------------------

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS ASOCIADOS A LA PERSISTENCIA DEL RNA VIRAL EN LAS PRUEBAS DE RT-PCR PARA SARS-CoV-2 EN LA REPÚBLICA DE PANAMÁ, DE MARZO A JUNIO DE 2020.

Objetivo General: Identificar las variables epidemiológicas asociadas a la persistencia del RNA viral de la prueba RT-PCR para SARS-CoV-2 en Panamá.

CÓDIGO DE IDENTIFICACIÓN			
DATOS EPIDEMIOLÓGICOS			
EDAD			
SEXO	MASCULINO	FEMENINO	
PROCEDENCIA REGIÓN			
PROCEDENCIA CORREGIMIENTO			
SEGURIDAD SOCIAL	Si	No	
SÍNTOMAS	FIEBRE		
	TOS		
	DOLOR DE GARGANTA		
	DIFICULTAD RESPIRATORIO		
	RINORREA		
	OTROS		
TIPO DE PACIENTE	AMBULATORIO	HOTEL	HOSPITALIZADO UCI
FECHA DE INICIO DE SÍNTOMAS			
FECHA DE RESULTADO			
INGRESO TARDÍO HOSPITALARIO	Si	No	
USO DE ANTIVIRAL	Si	No	

Información obtenida de base de datos del Departamento Nacional de Epidemiología.

Castillo, Johny 6777-6030

Comité Nacional de Bioética de Panamá, (+507) 517-0198, cnbi.panama@senacyt.gob.pa

Versión 1 del 17 de diciembre de 2020

ANEXO N° 2. ACUERDO DE CONFIDENCIALIDAD

ACUERDO DE CONFIDENCIALIDAD

Panamá, 17 de diciembre de 2020

Señores

Ministerio de Salud

E. S. D.

Yo, Johny Alexander Castillo Rodríguez identificado con cédula 9-729-725, en calidad de investigador del proyecto “FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS ASOCIADOS A LA PERSISTENCIA DEL RNA VIRAL EN LAS PRUEBAS DE RT-PCR PARA SARS-CoV-2 EN LA REPÚBLICA DE PANAMÁ, MARZO A JUNIO DE 2020” presentado ante el comité Nacional de Bioética de la investigación (CNBI), manifestamos que:

- Entendemos que información confidencial es toda aquella, ya sea técnica, personal o de cualquier otro carácter que sea suministrada o revelada por cualquiera de las partes en el marco del acta de entendimiento en mención, por medios escritos, orales o de otra forma y relacionada con el proyecto.
- Reconocemos que los pacientes tienen derecho al respeto de su personalidad, dignidad humana e intimidad y a la confidencialidad de toda la información relacionada con su proceso. También que tienen derecho a que se respete el carácter confidencial de los datos referentes a su salud, y a que nadie pueda acceder a ellos sin previa autorización.
- Que la identidad de los casos se mantendrá en el anonimato, ya que ningún tipo de identificación personal son necesarios para el estudio. La base de datos será codificada con una numeración elaborada por los investigadores.
- Nos comprometemos a restringir el acceso a la información confidencial sólo a aquellas personas vinculadas al proyecto en calidad de investigadores y que tengan necesidad de conocerla para el desarrollo del proyecto; y por lo tanto a mantener en la más estricta confidencialidad y no revelar a otras personas físicas o jurídicas cualquier información confidencial, en cualquier formato ni con otros fines distintos al proyecto de investigación.
- Que, para el intercambio de información confidencial, se llevará a cabo de manera documentada y con firma de recibo por la parte receptora. Una vez se le haya entregado, será responsabilidad de la parte receptora el correcto tratamiento de la información recibida para preservar su carácter confidencial.
- Que la confidencialidad se mantendrá permanentemente desde la recepción de la información y que seré responsable personal de acatar el deber de confidencialidad y de que su incumplimiento puede tener consecuencias penales, disciplinarias o incluso civiles.

Dr. Johny Castillo
Investigador Principal

ANEXO N° 3. NO OBJECIÓN INSTITUCIONAL

Panamá, 16 de diciembre de 2020


Estimados miembros del Comité Nacional de Bioética de la Investigación:

**El que suscribe, jefe del Departamento Nacional de Epidemiología, hace
CONSTAR:**


Que Johny Castillo con cédula 9-729-725; es médico residente que están cursando el Doctorado de Medicina Preventiva y Salud Pública.

Que el médico residente que está cursando el Doctorado de Medicina Preventiva y Salud Pública participa como investigador del proyecto de investigación titulado "FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS ASOCIADOS A LA PERSISTENCIA DEL RNA VIRAL EN LAS PRUEBAS DE RT-PCR PARA SARS-CoV-2 EN LA REPÚBLICA DE PANAMÁ, 2020" para lo cual cuentan con el aval de este despacho.

Atentamente,



Dr. Leonardo Labrador, MD, MSP
Jefe del Departamento Nacional de Epidemiología



ANEXO N° 4. AVAL ACADÉMICO



UNIVERSIDAD DE PANAMÁ
FACULTAD DE MEDICINA
Escuela de Salud Pública

Panamá 16 de diciembre de 2020
FM/DMPYS-2020-067

A QUIEN CONCIERNE:

Yo, Carlos Brandariz Zúñiga, médico y doctor con especialidad en Salud Pública y Epidemiología, Director de la Escuela de Salud Pública de la Universidad de Panamá, certifico aprobación del estudio de investigación titulado: " Factores epidemiológicos asociados a la persistencia del RNA viral en las pruebas RT-PCR para SARS-CoV-2 en la República de Panamá,2020" cuyo autor principal es el médico residente de Medicina Preventiva y Salud Pública: **Doctor Johny Castillo.**

Atentamente,

Dr. Carlos Brandariz
Director
Escuela de Salud Pública
Universidad de Panamá
Registro 1348



ANEXO N° 5. AVAL DEL TUTOR

Panamá, 17 de diciembre de 2020

A QUIEN CONCIERNE

Yo, Hedley Quintana, médico y doctor en ciencias médicas con especialidad en epidemiología, certifico aprobación del estudio de investigación, en calidad de asesor de este, titulado: "FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS ASOCIADOS A LA PERSISTENCIA DEL RNA VIRAL EN LAS PRUEBAS DE RT-PCR PARA SARS-CoV-2 EN PANAMÁ DE MARZO A JUNIO 2020" cuyo autor principal es el médico residente de Medicina Preventiva y Salud Pública: **Doctor Jonhy Alexander Castillo Rodríguez.**

Atentamente,



Quintana MD, MSc PhD

Registro 6154

ANEXO N° 6. AVAL ÉTICO



Comité Nacional de Bioética de la Investigación de Panamá Plantilla de Trabajo

Código del PT: PT-023	Título: Aprobación de Protocolo
Versión: 1.3	Fecha: Agosto 2018

Aprobación de protocolo

Por este medio informamos que, en reunión de este Comité, realizada el 29 de diciembre de 2020 luego de revisión se decidió APROBAR el protocolo en referencia.

No. Interno de Seguimiento:	EC-CNBI-2020-12-123
Número del Protocolo:	
Título de Protocolo:	FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS ASOCIADOS A LA PERSISTENCIA DEL RNA VIRAL EN LAS PRUEBAS DE RT-PCR PARA SARS-CoV-2 EN LA REPÚBLICA DE PANAMÁ, MARZO A JUNIO DE 2020.
Patrocinador:	-
Investigador Principal:	Dr. Johnny Castillo
Nombre y Dirección del Sitio de Investigación aprobado:	MINSA (Datos epidemiológicos)
Fecha de aprobación:	29 de diciembre de 2020
Fecha de vencimiento de aprobación:	

Se revisaron y aprobaron los siguientes documentos			
Nombre	Versión	Fecha	Idioma
Protocolo	2	Diciembre 2020	Español
Instrumento de Recolección de Datos	2	Diciembre 2020	Español

Por este medio se hace constar que los siguientes miembros del CNBI estuvieron presentes en la sesión en la cual se APROBO el protocolo

Nombre	Institución a la que representa
Argentina Ying	Universidad de Panamá

Código del PT: PT-023**Título:** Aprobación de Protocolo**Versión:** 1.3**Fecha:** Agosto 2018

Luis Coronado	Hospital del Niño
Rita Trujillo	Caja de Seguro Social
Aida Libia Moreno de Rivera	ABIOPAN
María E. Barnett	ICGES
Luz Romero	SENACYT
Marisín Pecchio	INDICASAT AIP
Oswaldo Reyes	Hospital Santo Tomás
Fernando Díaz	Hospitales Privados

La aprobación está sujeta al cumplimiento de las siguientes responsabilidades del Investigador Principal, quien deberá velar y garantizar su cumplimiento durante el desarrollo del estudio en el sitio de investigación a su cargo:

- *Conducir la investigación de acuerdo al protocolo aprobado.*
- *Conducir la investigación en observancia a las Buenas Prácticas Clínicas, regulaciones locales e internacionales aplicables.*
- *Conducir la investigación en observancia a los acuerdos y condiciones establecidas durante el proceso de revisión y aprobación.*
- *Delegar las funciones del estudio a personal calificado, con la experiencia y educación que respalden su capacidad para desempeñar las funciones delegadas.*
- *Desarrollar y supervisar personalmente la investigación.*
- *Obtener aprobación del CNBI previo a incorporar cambios en el protocolo; exceptuando aquellos casos en que sea necesario para proteger la vida y seguridad del sujeto, estos casos deberán notificarse inmediatamente al CNBI.*
- *Obtener y documentar adecuadamente el consentimiento informado de cada sujeto participante o potencialmente participando, haciendo uso de las formas vigentes aprobadas por el CNBI.*



COMITÉ NACIONAL DE BIOÉTICA
DE LA INVESTIGACIÓN | PANAMÁ

Comité Nacional de Bioética de la Investigación de Panamá
Plantilla de Trabajo

Código del PT: PT-023	Título: Aprobación de Protocolo
Versión: 1.3	Fecha: Agosto 2018

- Reportar dentro de las 24 horas de conocimiento todo evento adverso serio ocurrido a los sujetos participantes en el sitio de investigación.
- Reportar dentro de 30 días toda información de seguridad recibida del patrocinador.
- Presentar oportunamente los reportes continuos y final del desarrollo de la investigación.
- Recibir y atender las visitas del CNBI al sitio de investigación cuando lo solicite.
- Atender los requerimientos del CNBI relacionados al desarrollo de la investigación u otros aplicables a la conducción de estudios clínicos en sitios de investigación.

Por este medio se certifica que la información arriba descrita es fiel y verdadera según se refleja en los archivos y documentación del Comité Nacional de Ética de la Investigación de Panamá.


Argentina Ying
Presidenta del CNBI

ANEXO N° 7. VALIDACIÓN DEL INSTRUMENTO

Panamá, 17 de diciembre de 2020

A QUIEN CONCIERNE

Yo, ROMUALDO NAVARRO, Médico Salubrista; certifico aprobación del instrumento de recolección de datos para el estudio de investigación del estudiante del Doctorado en Medicina Preventiva y Salud Pública, Johny A. Castillo R., cuyo título es:

"FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS ASOCIADOS A LA PERSISTENCIA DEL RNA VIRAL EN LAS PRUEBAS DE RT-PCR PARA SARS-CoV-2 EN LA REPÚBLICA DE PANAMÁ, 2020"

Atentamente,

Dr. Romualdo Navarro S.
MEDICINA GENERAL - URGENCIAS
CÓD. N.º 02 REG. 7050

Panamá, 17 de diciembre de 2020

A QUIEN CONCIERNE

Yo, Miguel CORREA Caicedo Médico Salubrista; certifico aprobación del instrumento de recolección de datos para el estudio de investigación del estudiante del Doctorado en Medicina Preventiva y Salud Pública, Johny A. Castillo R., cuyo título es:

"FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS ASOCIADOS A LA PERSISTENCIA DEL RNA VIRAL EN LAS PRUEBAS DE RT-PCR PARA SARS-CoV-2 EN LA REPÚBLICA DE PANAMÁ, 2020"

Atentamente,



Dr. Miguel Correa Caicedo
Médico Salubrista
Céd. C-622 Reg. 3792

ANEXO N° 8: CERTIFICACIÓN EN ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN



Hereby Certifies that

**JOHNY ALEXANDER CASTILLO
RODRÍGUEZ**

has completed the e-learning course

**ICH GOOD CLINICAL
PRACTICE E6 (R2)**

with a score of

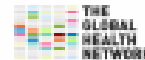
100%

on

06/09/2020

This e-learning course has been formally recognised for its quality and content by the following organisations and institutions

This ICH E6 GCP Investigator Site Training meets the Minimum Criteria for ICH GCP Investigator Site Personnel Training identified by TransCelerate BioPharma as necessary to enable mutual recognition of GCP training among trial sponsors.



Global Health Training Centre
globalhealthtrainingcentre.org/elearning

Certificate Number 1d772c01-b8e7-40d9-a77c-664a32f9a5c2 Version number 10