

EL ALCANCE DEL DIAGNÓSTICO EN LA INFECCIÓN POR SARS-COV-2

THE SCOPE OF DIAGNOSIS IN SARS-COV-2 INFECTION

Diana Callejas de Valero¹, Lesbia María Obando², Soraya Reyes-Mena³

¹ Facultad Ciencias de la Salud Departamento Ciencias Biológicas Universidad Técnica de Manabí Portoviejo- Ecuador.
E mail: callejas.diana60@gmail.com

² Facultad Ciencias de la Salud Departamento Ciencias Biológicas Universidad Técnica de Manabí Portoviejo- Ecuador.
E mail: lesbia.obando@utm.edu.ec

³ Facultad Ciencias de la Salud Departamento Ciencias Biológicas Universidad Técnica de Manabí Portoviejo- Ecuador.
E mail: fanny.reyes@utm.edu.ec

RESUMEN

La ciencia y la tecnología están muy presentes en la sociedad actual. Muchas de las historias que se nos cuentan hoy contienen elementos de carácter técnico o científico. Es por ello que existen varios factores para explicar que en los últimos años se haya multiplicado la frecuencia de irrupción de nuevos agentes infecciosos entre la población humana. Entre ellos la pandemia actual por SARS-CoV-2. En vista de la rápida e inesperada propagación del SARS-CoV-2 han surgido numerosas ofertas en el contexto de diagnóstico de laboratorio, y a pesar de estar ya suficientemente definido que una prueba molecular positiva se utiliza para indicarles a las personas que tienen ARN del virus y por lo tanto se consideran infectados e infecciosos, las pruebas indirectas para detección de anticuerpos se utilizan ahora bajo el supuesto de que dando positivo la presencia de anticuerpos para COVID-19 una persona ha sido infectado previamente y si se ha recuperado de los síntomas, ahora es inmune. Rutinariamente las pruebas serológicas para detección de anticuerpos no se utilizaban para diagnosticar infecciones por virus respiratorios como el virus de influenza, parainfluenza, virus respiratorios sincitiales, adenovirus o metaneumovirus, tampoco se utilizaron de forma rutinaria para el diagnóstico durante las epidemias mundiales de síndrome respiratorio agudo severo [SARS] Síndrome respiratorio de Oriente Medio [MERS], e influenza de H1N1. Sin embargo, debido a la pandemia de COVID-19, la cual ha ocasionado el consumo de estuches diagnósticos para detección de ácido nucleico, la disponibilidad de infraestructura y el equipamiento de los laboratorios en ciertas áreas geográficas, se ha planteado la posibilidad de recurrir a la serología como alternativa a las pruebas directas del virus, y surge la pregunta: ¿Qué tan útiles pueden ser las pruebas serológicas?

ABSTRACT

Science and technology are everywhere in today society. Many of the stories we are told in the present contain elements of a technical or scientific nature. That is why there are several factors that explain why in recent years the frequency of the irruption of new infectious agents among the human population has multiplied. These include the current SARS-CoV-2 pandemic. In light of the rapid and unexpected spread of SARS-CoV-2, numerous offers have emerged in the laboratory diagnostic context, and although it is now sufficiently defined that a positive molecular test is used to let people know that they have RNA of the virus and are therefore, considered infected and infectious, indirect tests for antibodies are now used under the assumption that by testing positive for the presence of antibodies to COVID-19 a person has previously been infected and, that if they have recovered from symptoms, they are now immune. Serological antibody tests were not routinely used to diagnose infections with respiratory viruses such as influenza virus, parainfluenza virus, respiratory syncytial virus, adenovirus, or metaneumovirus, nor were they routinely used for diagnosis during the global epidemics of severe acute respiratory syndrome [SARS], Middle East Respiratory Syndrome [MERS], and H1N1 influenza. However, due to the COVID-19 pandemic, which has led to the consumption of diagnostic kits for nucleic acid detection, the availability of laboratory infrastructure and equipment in certain geographic areas, the possibility of using serology as an alternative to direct virus testing has been considered, and the question arises: How useful can serological tests be?

INTRODUCCIÓN

Actualmente, el mundo está inmerso en la última emergencia viral, protagonizada por el coronavirus conocido como COVID-19 cuyo nombre será, en nomenclatura oficial, SARS-CoV-2. Este virus que brotó en una provincia del suroeste de China en noviembre de 2019, y tras extenderse en Asia, principalmente a Japón, Corea del Sur, Singapur y Taiwan, se movió hacia el oeste estableciendo dos focos secundarios de expansión: uno en Irán y, unos días más tarde, otro en el norte de Italia. Parece muy probable que su origen esté, una vez más, en un coronavirus de los muchos que infectan a los murciélagos. Tal vez, el pangolín malayo haya jugado ahora el mismo papel de especie puente que jugó la civeta con el SARS-CoV-1, pero esto es, por ahora, solo una especulación (Banerjee, 2019). La infección por SARS-CoV-2 presenta un amplio espectro de síntomas, que van desde síntomas leves de las vías respiratorias superiores, infección del tracto respiratorio y sepsis potencialmente mortal. Este virus hasta la fecha del 3 noviembre 2020 ha afectado a más de 200 países, con 47.742.174 casos y 1.217.930 fallecidos (Rodríguez et al., 2020; Xu et al., 2020; Meo et al., 2020; Wiersinga et al., 2020).

En vista de la rápida e inesperada propagación del SARS-COV-2, surgieron numerosas ofertas en el contexto diagnóstico. Entre las principales prioridades para facilitar las intervenciones de salud pública en los pacientes se encuentra el diagnóstico de laboratorio. El diagnóstico de esta enfermedad se basa actualmente en la detección de ácidos nucleicos utilizando la técnica de PCR en tiempo real [RT-PCR]. Sin embargo, la implementación de esta metodología en países en desarrollo presenta algunas limitantes como el tiempo de respuesta que pueden tomar más de 4 o 5 días para la emisión de los resultados; la acreditación o certificación del laboratorio, equipos costosos y un personal capacitado para la implementación de esta, además, que muchos de los reactivos e insumos deben ser importados debido a la falta de capacidad de producción en el país. Otro aspecto importante es en cuanto a los resultados, los cuales van a depender del tipo de muestra utilizada, como el aspirado traqueal y el lavado/cepillado bronquial, los hisopados orofaríngeos y nasofaríngeos. Todos estos factores para la implementación de estas pruebas moleculares son aplicables en laboratorios de referencia en las ciudades donde la infraestructura y equipamientos están disponibles, mientras que el diagnóstico en ciudades pequeñas o áreas rurales se convierte en un gran reto, ya que las muestras deben ser remitidas a laboratorios de referencias bajo ciertas condiciones que eviten la degradación del RNA, el cual es muy lábil a los cambios de temperatura (Meo et al., 2020). Debido a esto, surge también la utilización de pruebas inmunoserológicas, como alternativa diagnóstica. Estas pruebas detectan tanto en sangre, suero o plasma, los anticuerpos como respuesta a la infección por SARS-CoV-2. Las metodologías utilizadas son las pruebas de inmunoensayo enzimáticos ELISA e inmunocromatografía flujo lateral con partículas de oro coloidal y se debe considerar su amplio uso, básicamente con fines epidemiológicos y de esta forma determinar la dinámica de la transmisión del virus en una comunidad (Younes et al., 2020; Amanat et al., 2020).

¿Cuándo PCR y cuando prueba rápida?

La respuesta a esta interrogante va a depender del escenario que se presente. Muchos países anunciaron compras masivas de pruebas rápidas (inmunocromatográficas para el diagnóstico de COVID-19, los cuales presentan diversa utilidad frente a los distintos escenarios de transmisión en cada país y por ello es primordial saber en qué situaciones deben ser utilizadas. En zonas donde existen pocos casos de infección es recomendable la realización de pruebas moleculares, con el fin de obtener un diagnóstico rápido y adecuado, y la aplicación de medidas de contención oportunas. Sin embargo, si la transmisión comunitaria se mantiene, la aplicación de pruebas moleculares a todos los casos sospechosos resultará poco eficiente, ya que puede saturar los servicios de salud, debido a la sobredemanda, al tiempo y al elevado costo de este tipo de prueba; en estos casos una prueba rápida tiene mayor eficiencia. Los primeros marcadores de serología detectables en sangre son los anticuerpos totales seguido de IgM e IgG, con un tiempo medio de seroconversión evidente entre 15, 18 y 20 días después de la exposición lo cual es útil debido a que su detección servirá como un indicativo de infección (8,10). Estudios recientes describen la cinética de aparición de anticuerpos frente al virus en personas infectadas, indicando que la mediana de seroconversión fue de 13 días desde el inicio de síntomas, tanto para IgM como para IgG y el 100% de los infectados había seroconvertido a los 20 días del inicio de síntomas.

Debido a esta situación, este tipo de ensayos resultan útiles para el rastreo de contactos, la vigilancia serológica, identificación de pacientes que sufrieron la enfermedad y que pueden ser inmunes y para la detección de pacientes con RT-PCR negativa en fase de convalecencia. La aplicación simultánea de PCR y la detección de niveles de anticuerpos puede mejorar la sensibilidad diagnóstica de COVID-19, lo cual contribuiría a identificar personas infectadas con cuadros atípicos o con infecciones subclínicas (Zhao et al., 2020; Long et al., 2020; Xiaojin et al., 2020). Cuando se realizan estudios retrospectivos sobre la presencia de anticuerpos contra SARS-CoV-2, la mayoría de los pacientes que resultan positivo desconocían que estaban infectadas previamente, y la probable fecha de contagio. Por lo tanto, el período de incubación del virus es imposible de determinar con precisión, así como el rango de días después de la infección en que la IgM y la IgG comienzan a desarrollarse. Esto hace que sea imposible construir un modelo preciso de anticuerpos basado en los datos actualmente disponibles, a pesar de los numerosos y hermosos gráficos que muestran este modelo en forma idealizada. Existe evidencia científica para pensar que un alto porcentaje de los pacientes con COVID-19 desarrollan anticuerpos protectores (Long et al., 2020; Gao et al., 2020).

En conclusión, las pruebas rápidas en la práctica clínica pueden servir de apoyo al diagnóstico de los pacientes con más de una semana de inicio de los síntomas. Sin embargo, su resultado tanto positivo como negativo, no debería ser lo único que prevalezca a la hora de hacer el diagnóstico. En un paciente infectado con el SARS-CoV-2 el diagnóstico no debe depender de una sola prueba, debe ser el resultado final de la evaluación crítica por parte del médico tratante y otros profesionales de la salud, de los resultados que incluyen imágenes (tomografías, radiografías, ecsonografía), biomarcadores hematológicos, bioquímicos e inflamatorios de laboratorio clínico y pruebas microbiológicas específicas para la detección directa o indirecta de la infección (Aguilar et al., 2020).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aguilar Ramírez, Priscilia, Enriquez Valencia, Yanina, Quiroz Carrillo, Carlos, Valencia Ayala, Edward, de León Delgado, Joel, & Pareja Cruz, Arturo. (2020). Pruebas diagnósticas para la COVID-19: la importancia del antes y el después. *Horizonte Médico (Lima)*, 20(2), e1231. <https://dx.doi.org/10.24265/horizmed.2020.v20n2.14>
- Amanat, F., Stadlbauer, D., Strohmeier, S. et al. (2020). Un ensayo serológico para detectar la seroconversión del SARS-CoV-2 en humanos. *Nat Med* 26, 1033–1036. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0913-5>
- Banerjee, A., Kulcsar, K., Misra, V., Frieman, M., & Mossman, K. (2019). Bats and coronaviruses. *Viruses*, 11(1). <https://doi.org/10.3390/v11010041>
- Gao, H. X., Li, Y. N., Xu, Z. G., Wang, Y. L., Wang, H. B., Cao, J. F., Yuan, D. Q., Li, L., Xu, Y., Zhang, Z., Huang, Y., Lu, J. H., Liu, Y. Z., & Dai, E. H. (2020). Detection of serum immunoglobulin M and immunoglobulin G antibodies in 2019 novel coronavirus infected patients from different stages. *Chinese medical journal*, 133(12), 1479–1480. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000820>
- Meo, S., Alhowikan, A., Al-Khlaiwi, T., Meo, I. M., Halepoto, D., Iqbal, M., Usmani, A., Hajjar, W., & Ahmed, N. (2020). Novel coronavirus 2019-nCoV: prevalence, biological and clinical characteristics comparison with SARS-CoV and MERS-CoV. *European review for medical and pharmacological sciences*, 24(4), 2012–2019. https://doi.org/10.26355/eurrev_202002_20379
- Long, Q., Liu, B., Deng, H., Wu, G., Deng, K., Chen, Y., Liao, P., Qiu, J., Lin, Y., Cai, X., Wang, D., Hu, Y., Ren, J., Tang, N., Xu, Y., Yu, L., Mo, Z., Gong, F., Zhang, X., Tian, W., Huang, A. (2020). Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nature medicine*, 26(6), 845–848. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0897-1>
- Lou, B., Li, T., Zheng, S., Su, Y., Li, Z., Liu, W., Yu, F., Ge, S., Zou, Q., Yuan, Q., Lin, S., Hong, C., Yao, X., Zhang, X., Wu, D., Zhou, G., Hou, W., Li, T., Zhang, Y., Zhang, S., Chen, Y. (2020). Características serológicas de la infección por SARS-CoV-2 después de la exposición y la aparición de síntomas. *Revista respiratoria europea*, 56(2), 2000763. <https://doi.org/10.1183/13993003.00763-2020>
- Rodríguez-Morales, A., MacGregor, K., Kanagarajah, S., Patel, D., & Schlagenhauf, P. (2020). Going global - Travel and the 2019 novel coronavirus. *Travel medicine and infectious disease*, 33, 101578. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101578>



- Wiersinga, W., Rhodes, A., Cheng, A. C., Peacock, S., & Prescott, H. (2020). Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 324(8). <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839>
- Xiaoqin, G., Chaohui D., et al. (2020). Long-Term Persistence of IgG Antibodies 1 in SARS-CoV Infected Healthcare Workers. medRxiv.
- Xu, Z., Shi L., Wang Y., Zhang J. et al. (2020). Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):420-422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
- Younes, N., Al-Sadeq, D., Al-Jighefee, H., Younes, S., Al-Jamal, O., Daas, H., Yassine, H., & Nasrallah, G. (2020). Challenges in Laboratory Diagnosis of the Novel Coronavirus SARS-CoV-2. *Viruses*, 12(6), 582. <https://doi.org/10.3390/v12060582>
- Zhao, J., Yuan, Q., Wang, H., Liu, W., Liao, X., Su, Y., Wang, X., Yuan, J., Li, T., Li, J., Qian, S., Hong, C., Wang, F., Liu, Y., Wang, Z., He, Q., Li, Z., He, B., Zhang, T., Fu, Y., Zhang, Z. (2020). Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, ciaa344. Advance online publication. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa344>