

Aspectos novedosos del diagnóstico del SARS-CoV-2 en la era poscovid

Novel aspects of SARS-CoV-2 diagnosis of the post COVID era

Alfredo Enrique Arredondo-Bruce^{1*}  <https://orcid.org/0000-0001-5191-9840>

Alfredo Enrique Arredondo-Rubido²  <https://orcid.org/0000-0003-3578-1663>

¹ Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Amalia Simoni. Camagüey, Cuba.

² Servicios Médicos del Ministerio del Interior. Camagüey, Cuba.

* Autor para la correspondencia: alfredoab.cmw@infomed.sld.cu

RESUMEN

Los coronavirus, en sentido amplio, son un grupo de virus de ARN de cadena simple con envoltura. A pesar del intenso escrutinio al que han sido sometidos, todavía no está definido por qué solo tres coronavirus —SARS-CoV-1, MERS-CoV y SARS-CoV-2— han provocado síntomas graves y elevada mortalidad. El objetivo de la presente revisión es incrementar los conocimientos acerca del uso de los exámenes diagnósticos de la COVID-19, por lo que se realizó una búsqueda actualizada sobre los métodos diagnósticos de la infección por SARS-CoV-2, en los principales buscadores, además de la información proveniente de las diferentes directrices publicadas en el país sobre el enfrentamiento a esta pandemia. Los resultados sugieren que ambas pruebas se complementan por su capacidad diagnóstica en función del tiempo de infección. Si se tiene un resultado positivo mediante cualquiera de las dos metodologías, el diagnóstico está definido. Ante la entrada a Cuba de la COVID-19, comenzó el despliegue de la gestión gubernamental, movilizando las más importantes capacidades científicas, tecnológicas y profesionales para enfrentar la pandemia. Así, diferentes institutos y centros de investigación, junto al sistema de salud, han trabajado en la creación de métodos de diagnóstico y manejo de la COVID. La nueva etapa, conocida como poscovid, necesita una valoración y uso adecuados de las pruebas que confirmen la presencia del virus.

Palabras clave: SARS-CoV-2; pruebas diagnósticas; tiempo de infección.

ABSTRACT

Coronaviruses, in a broad sense, are a group of enveloped single-stranded RNA viruses. Despite the intense scrutiny they have been subjected to, it is not still defined why only three coronaviruses—SARS-CoV-1, MERS-CoV y SARS-CoV-2—have caused serious symptoms and high mortality. The aim of this review is to increase the knowledge on the use of COVID-19 diagnostic tests, so an updated search was carried out on the diagnostic methods of SARS-CoV-2 infection, in the main searchers, besides the information gathered from the different guidelines published in the country on the confrontation of this pandemic. The results suggest that both tests complement themselves by their diagnostic capacity according to the infection time. If a positive result is obtained using either method, the diagnostic is defined. At the entrance of COVID-19 to Cuba, the organization of government management began, mobilizing the most important scientific, technological and professional capacities to confront the pandemic. Therefore, different research institutes and centers, together with the health system, have worked on the creation of COVID diagnostic methods and management. The new stage, known as post COVID era, needs a proper evaluation and use of the tests that confirm the virus presence.

Key words: SARS-CoV-2; diagnostic tests; time of infection.

Recibido: 08/02/2022.

Aceptado: 23/06/2022.

INTRODUCCIÓN

Aunque existen registros históricos milenarios de las enfermedades causadas por los virus, la verdad es que estos no fueron descubiertos como entidades biológicas hasta finales del siglo XIX. En 1884 el microbiólogo francés Charles Chamberland inventó un filtro con poros de diámetro inferior al de las bacterias, de modo que dejaba pasar los virus. En 1899 el microbiólogo neerlandés Martinus Beijerinck propuso que existían entes más pequeños que las bacterias, a los que llamó virus (del latín *virus*, en griego *ἰός*: "toxina" o "veneno").

Pero no fue hasta mediados del siglo pasado que el Dr. Kenneth McIntosh, investigador en la Escuela de Medicina de Harvard, junto a un equipo de investigadores de los Institutos Nacionales de Salud, descubrió lo que ahora se conoce como OC43, un coronavirus humano común que todavía causa infecciones respiratorias.^(1,2) En 1968 fue acuñado el término "coronavirus", basado en cómo, bajo un microscopio electrónico, su superficie se parecía a la capa externa del sol, llamada corona.⁽³⁾

Los coronavirus (CoV), en sentido amplio, son un grupo de virus de ARN de cadena simple con envoltura. Estos pertenecen a la subfamilia *Orthocoronavirinae*, familia *Coronaviridae*, en el orden Nidovirales. Se clasifican en cuatro géneros: alfa, beta, gamma y deltacoronavirus. Los dos primeros pueden infectar al ser humano.^(1,3) Los CoV son agentes patógenos que pueden ser transmitidos a los animales y al hombre, y tienen una distribución mundial.^(2,4)



A pesar del intenso escrutinio al que han sido sometidos los coronavirus desde el SARS, todavía no está definido por qué solo tres coronavirus —SARS-CoV-1, MERS-CoV y SARS-CoV-2— han provocado síntomas graves y una mayor tasa de mortalidad, mientras que los otros cuatro coronavirus humanos conocidos siguen siendo mucho más leves.^(3,5)

Estos son los siete coronavirus que se conocen como capaces de afectar al ser humano:^(2,6)

229E: descubierto en la Universidad de Chicago en 1965. Causa catarro o resfriado común.

OC43: descubierto en los Institutos Nacionales de Salud, de Estados Unidos, en 1967. Causa catarro común y se piensa que pasó del ganado a los humanos en los siglos XVIII o XIX.

HKU1: descubierto en Hong Kong en 2005. Causa infección leve a moderada en las vías respiratorias y muestra similitud con un coronavirus que afecta a los ratones.

NL63: descubierto en Holanda en 2004. Causa infección leve a moderada en las vías respiratorias superiores, y más grave en las vías respiratorias inferiores.

SARS-CoV-1: coronavirus responsable de la epidemia de SARS en el 2003, que infectó 8 096 personas y provocó la muerte de 774 en todo el mundo.

MERS-CoV: fue identificado en 2012 en el Medio Oriente, y es el menos letal. Hasta el momento se reportan unos 2 494 casos afectados y 858 fallecidos, para un 37 %.

SARS-CoV-2: identificado en Wuhan, China, en 2019. Coronavirus responsable de la pandemia de COVID-19.

Este documento se ha elaborado con el objetivo de incrementar los conocimientos acerca del uso de los exámenes diagnósticos del SARS-CoV-2 en la población expuesta al agente viral, destacando las medidas de control y diagnóstico que se sugieren en los momentos actuales de la llamada era poscovid. Se obtuvo información actualizada sobre la infección por el SARS-CoV-2 de los más importantes buscadores, como Google Académico, PubMed, Hinari, SciELO, BIREME, además de la información proveniente de las diferentes directrices publicadas en el país sobre el enfrentamiento a esta pandemia en el presente año.

DISCUSIÓN

Los alfacoronavirus y betacoronavirus infectan solo a mamíferos, y normalmente son responsables de infecciones respiratorias en humanos y gastroenteritis en animales. Hasta la aparición del SARS-CoV-2, se habían descrito seis coronavirus en seres humanos (HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43 y HKU1), que son responsables de un número importante de las infecciones leves del tracto respiratorio superior en personas adultas inmunocompetentes, y pueden causar cuadros graves en niños y ancianos con estacionalidad típicamente invernal.⁽⁷⁾ El SARS-CoV y MERS-CoV, ambos patógenos emergentes a partir de un reservorio animal, son responsables de infecciones

respiratorias graves de corte epidémico, con gran repercusión internacional debido a su morbilidad y mortalidad. El coronavirus SARS-CoV-2 supone el séptimo coronavirus aislado y caracterizado capaz de provocar infecciones en humanos.^(7,8)

Aún no está claro su origen, pero los estudios filogenéticos revisados hasta la fecha apuntan a que muy probablemente el virus provenga de murciélagos, y que de allí haya pasado al ser humano a través de mutaciones o recombinaciones sufridas en un hospedador intermediario, probablemente algún animal vivo del mercado de Wuhan (donde aparte de mariscos se vendían otros animales vivos). Se planteó que este animal pudiera ser el pangolín, sin que se haya llegado a una conclusión al respecto.⁽⁷⁾

El virus causante de los primeros nueve casos de neumonía descritos de ciudadanos de Wuhan (China), se aisló de estos pacientes y se secuenció.⁽⁸⁾ En total, se pudo obtener la secuencia genómica completa de siete de estas muestras, más dos secuencias parciales de las otras dos. Los genomas completos secuenciados de estos eran prácticamente idénticos entre sí, con un porcentaje de homología del 99 %, lo que apoya la idea de que es un virus de muy reciente introducción en la población humana. Tras realizar el análisis filogenético de estas secuencias, se observó una alta homología con virus del género betacoronavirus, concretamente un 88 % de identidad con dos coronavirus aislados de murciélagos en 2018.⁽⁹⁾ Estas secuencias mostraron, sin embargo, una homología de secuencia menor con el virus SARS (79 %) y el virus MERS (50 %). Esa diferencia con el SARS-CoV se consideró suficiente como para clasificar a este patógeno 2019nCoV (más recientemente designado como SARS-CoV-2) como un nuevo miembro del género betacoronavirus.^(8,9)

Al respecto, se ha encontrado que el COVID-19 presenta una fisiopatogenia de alto daño tisular. El SARS-CoV-2 tiene una afinidad 10 a 20 veces mayor que su predecesor SARS-CoV-1 para unirse al receptor ECA (Enzima Convertidora de la Angiotensina) 2 y lograr su internalización celular. La espícula del virus que se une al receptor ECA2 (glicoproteína S) es cortada por las enzimas TMPRSS2 y las catepsinas, a fin de poder iniciar su ingreso a la célula, similar a lo que hace el SARS-CoV-1; sin embargo, el SARS-CoV-2 presenta una glicoproteína S de mayor longitud, y además utiliza una enzima adicional llamada furina. Esta es una proteinasa que, además de mejorar el ataque viral, hace un primer corte de la espícula de los nuevos virus replicados, permitiendo que abandonen la célula humana preactivados y listos para una nueva invasión. La furina, al estar presente en muchos tejidos humanos, eleva notablemente la afinidad del SARS-CoV-2 por los receptores ECA2, y además incrementa su transmisibilidad y virulencia. Este mecanismo determina una rápida invasión y deterioro no solo de los alveolos pulmonares, sino también de otros tejidos provistos de células con ECA2, tales como el sistema cardiovascular, el hígado, los riñones, el encéfalo y el tejido gastrointestinal; de ahí que el paciente, además de neumonía grave, puede presentar miocarditis, diarrea, vómitos, encefalitis, e incluso evolucionar a la falla multiorgánica. Es así que los pacientes con mayor expresión tisular del receptor ECA2, como diabéticos e hipertensos, presentan mayor riesgo de gravedad.⁽¹⁰⁾

Una manifestación grave que se ha observado en pacientes con COVID-19 es el llamado síndrome de tormenta de citoquinas —ocasionado por la reacción exagerada del sistema inmune en respuesta al agente invasor—, un fenómeno que constituye el mayor factor de muerte en pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). Durante el proceso, las células efectoras inmunes liberan gran cantidad de citoquinas proinflamatorias (IL-6, IL-8, IL-1 β , factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos y especies de oxígeno reactivo) y quimiocinas (como CCL2, CCL-5, proteína inducida por IFN γ -10 y CCL3), que contribuyen al desarrollo del SDRA y al mismo tiempo generan una respuesta inflamatoria sistémica incontrolada y



fatal.⁽¹⁰⁾ El estudio histopatológico del pulmón de pacientes que tuvieron SDRA por COVID-19 muestra pérdida de neumocitos, formación de membranas hialinas, infiltrado inflamatorio a predominio monocitario y espacios intraalveolares caracterizados por tener células sincitiales multinucleadas con neumocitos agrandados atípicos debido al efecto citopático del virus.^(10,11)

De otro lado, la intensa respuesta inflamatoria que genera el SARS-CoV-2 determina un llamado síndrome de RITAC (Respuesta Inmune Trombótica Asociada a la COVID-19),⁽¹²⁾ estado agudo de coagulopatía que conlleva a fenómenos trombóticos venosos y arteriales, tales como trombosis pulmonar profunda, infarto de miocardio, isquemia cerebral, trombosis microangiopática, trombosis mesentérica y la coagulación intravascular diseminada como evento final del proceso. El fenómeno trombótico descrito sustenta la recomendación de la anticoagulación profiláctica con heparina de bajo peso molecular.⁽¹³⁾ Sin embargo, un estudio francés realizado en 150 pacientes internados en UCI con SDRA y ventilación mecánica encontró que 64 pacientes desarrollaron complicaciones trombóticas pese a recibir anticoagulación profiláctica.⁽¹⁰⁾

El genoma del virus SARS-CoV-2 es muy estable, pues se ha secuenciado el genoma de 104 virus, aislados de pacientes entre finales de diciembre y mediados de febrero, y las secuencias son 99,9 % homologas. En un estudio reciente se ha aislado un virus con una delección de 382 nucleótidos en ocho casos hospitalizados en Singapur. La delección elimina casi en su totalidad la secuencia codificante 8 (ORF8). No hay datos que indiquen si el virus deleccionado es más o menos virulento en humanos que el virus sin delección, o si tiene mejor *fitness*. Este fenómeno de delecciones en la ORF8, se ha observado en otros coronavirus y podría tener que ver con la adaptación del virus al huésped.^(7,9,13)

Métodos diagnósticos

Actualmente están disponibles diferentes pruebas para el diagnóstico de la infección por SARSCoV-2, que pueden resumirse en tres grupos:^(6,7)

- Detección de RNA mediante RT-PCR en tiempo real
- Detección antígenos virales (Ag)
- Detección de anticuerpos totales (Ab)
- Detección anticuerpos IgM o IgG (IgM, IgG)

La PCR cuantitativa (en inglés, *quantitative polymerase chain reaction*; qPCR o Q-PCR), o PCR en tiempo real (en inglés *real time PCR*), es una variante de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) utilizada para amplificar y simultáneamente cuantificar de forma absoluta el producto de la amplificación de ácido desoxirribonucleico (ADN). Para ello emplea, al igual que la PCR convencional, un molde de ADN, al menos un par de cebadores específicos, dNTPs, un tampón de reacción adecuado y una ADN polimerasa termoestable. A dicha mezcla se le adiciona una sustancia marcada con un fluoróforo que permita medir la tasa de generación de uno o más productos específicos,⁽¹⁴⁾ en un termociclador provisto de sensores de fluorescencia, tras excitar el fluoróforo a la longitud de onda apropiada. Dicha medición se realiza tras cada ciclo de amplificación, por lo que se denomina PCR en tiempo real (es decir, inmediata, simultánea). En muchos casos, el molde que se emplea para la PCR cuantitativa no es ADN desde el principio, sino que puede ser ADN complementario (ADNc), de hebra simple, obtenido por retrotranscripción de ácido ribonucleico (ARN); en esta oportunidad, la técnica es una RT-PCR cuantitativa o en tiempo real, o RT-Q-PCR. Debe evitarse la confusión con la técnica denominada "PCR en transcripción inversa" (RT-

PCR, del inglés *reverse transcription PCR*), en la cual existe un paso de retrotranscripción de ARN a ADN, pero no necesariamente cuantifica el producto a tiempo real.^(14,15)

Si bien el uso más ampliamente difundido de la Q-PCR consiste en la evaluación de la expresión génica de genes concretos de forma relativa (empleando ARNm de la muestra y retrotranscribiéndolo a ADNc, que se mide mediante esta técnica), se han desarrollado otras aplicaciones fuera del entorno puramente académico. Las aplicaciones de impacto en la industria incluyen la cuantificación de carga microbiana en alimentos o en material vegetal, la detección de OGM (organismos genéticamente modificados), y la cuantificación y genotipado de patógenos virales en humanos.^(15,16)

La PCR cuantitativa se utiliza para el diagnóstico de enfermedades tales como infecciosas, cáncer y anomalías genéticas. La introducción de ensayos de PCR cuantitativa en laboratorios de microbiología ha mejorado el diagnóstico de afecciones, y se utiliza además como herramienta para detectar nuevas enfermedades emergentes.⁽¹⁴⁾

El diagnóstico de infección por el virus SARS-CoV-2 se realiza mediante la prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa en tiempo real (RT-PCR), que detecta la presencia del ARN viral. Esta prueba molecular (RT-PCR) es útil en las tres primeras semanas de infección, y es actualmente el estándar de referencia recomendado por la Organización Mundial de la Salud.⁽¹⁷⁾ Sin embargo, la prueba tiene algunas inconveniencias, como alto costo, dificultad para implementarse en escenarios de recursos limitados, sensibilidad variable dependiendo del tipo de muestra (93 % en el lavado broncoalveolar, 72 % en esputo, 63 % en hisopado nasal y 32 % en hisopado faríngeo),⁽¹⁸⁾ y su baja sensibilidad a partir de la tercera semana de iniciados los síntomas.^(17,18)

Mediante la técnica de RT-PCR se ha observado que los infectados presentan, en su mayoría, una alta carga viral (de hasta 104 y 108 copias de genoma/ml por muestra nasofaríngea o de saliva). En pacientes que tienen un curso leve de infección, el pico de la carga viral en muestras nasales y orofaríngeas ocurre durante los primeros 5-6 días tras el inicio de síntomas, y prácticamente desaparece al día 10. Si bien en algunos pacientes se detecta virus más allá del día 10, la carga viral es del orden de 100-1 000 veces menor, lo cual sugeriría una baja capacidad de transmisión en estos días. Además, se ha podido demostrar la ausencia de virus infectivo (no crecimiento del virus en cultivos) con cargas virales por debajo de 105 copias por torunda. Esto parece indicar que en personas con síntomas leves, más allá de la primera semana tras el inicio de síntomas, la probabilidad de transmitir la infección a otros sería muy baja, incluso cuando el virus aún es detectable mediante PCR.⁽¹⁹⁾

Otros estudios han demostrado que en personas con un curso clínico grave, la carga viral es de hasta 60 veces mayor que las de un curso más leve y, además, la excreción viral puede ser más duradera. En 191 personas que requirieron hospitalización, la duración mediana de excreción viral fue de 20 días (rango intercuartílico: 17-24) hasta un máximo de 37 días en los curados, y fue detectable hasta el final en los que fallecieron.^(18,19)

Otra investigación encontró que en un total de seis casos a los que se les había dado el alta hospitalaria tras dos PCRs negativas (en dos días consecutivos) y en los que posteriormente se detectaron muestras positivas mediante PCR, esta detección no estuvo asociada con un empeoramiento clínico, ni al contagio de personas en contacto.



En ninguno de los estudios se determinó la carga viral en estas muestras positivas, pero se sugiere que al haberse detectado tras varias pruebas negativas, debe ser baja, lo cual indica que en estas situaciones la transmisión del virus sería poco probable.⁽²⁰⁾

Se puede concluir que, de acuerdo con la evidencia existente, la transmisión de la infección ocurriría fundamentalmente en los casos leves en la primera semana de la presentación de los síntomas, desde 1 a 2 días antes hasta 5 a 6 días después. En los casos más graves esta transmisión sería más intensa y más duradera, lo cual estaría en íntima relación a la positividad del RT-PCR, en las primeras dos semanas, y su posterior negativización.

Detección de IgA, IgM, IgG o anticuerpos totales

Existen pruebas que permiten detectar ambos tipos mayoritarios de inmunoglobulinas (IgM e IgG). No existen publicados por el momento estudios fiables sobre el comportamiento de las IgA. Recientemente se ha descrito que la mediana del tiempo de seroconversión para anticuerpos totales (Ab) desde el inicio de los síntomas es el día 11, para IgM el día 12 y para IgG el día 21.⁽²¹⁾ La presencia de anticuerpos fue < del 40 % entre los pacientes en el trayecto de una semana desde el inicio, y aumentó rápidamente a 100 % (Ab), 94,3 % (IgM) y 79,8 % (IgG) desde el día 15 después del inicio sintomatológico. En base a estos resultados, la detección de IgM sería ligeramente más precoz que las IgG. Una investigación realizada mediante un método comercializado de ELISA, determinó la sensibilidad de anticuerpos totales, siendo de 38, 89 y 100 % en la primera, segunda y tercera semana, respectivamente. Sin embargo, no se dispone de información para considerar si estos tiempos son válidos usando la inmunocromatografía. Tampoco se conoce si en pacientes asintomáticos la cinética de la respuesta inmunitaria es similar o no.⁽²²⁾

Pruebas serológicas rápidas

Diversas técnicas serológicas que utilizan como antígenos virales la nucleoproteína, la proteína S, o el dominio de unión al receptor de la proteína, han demostrado su utilidad en series de casos en los que se detectan anticuerpos totales (Ab), IgM e IgG, con una sensibilidad creciente en el curso de la infección, mayor del 90 % a la segunda semana tras el inicio de los síntomas. Además, se ha observado que durante los primeros siete días tras el inicio de síntomas, la PCR es positiva en el 100 % de los pacientes y se va negativizando según pasan los días; de manera que el porcentaje de positivos era del 90 % entre los días 8-14 y del 70 % entre los días 15 y 29 tras inicio de síntomas.^(22,23)

De esta forma, las pruebas inmunológicas pueden ser una ayuda diagnóstica complementaria y un apoyo importante en la vigilancia epidemiológica. Estas prácticas se basan en la detección de las inmunoglobulinas IgM e IgG contra SARS-CoV-2, las cuales aparecen a partir de la segunda semana de infección.⁽²²⁾ Existen pruebas fundamentadas en la detección de anticuerpos en sangre venosa y sangre capilar — estas últimas denominadas “pruebas serológicas rápidas”, que permiten obtener resultados en pocos minutos.⁽²²⁾

Sin embargo, la sensibilidad parece ser dependiente del momento de toma de muestra y puede ser mayor al 90 % a partir de la segunda semana de síntomas. Su uso podría contribuir de manera significativa al diagnóstico clínico, particularmente en pacientes hospitalizados, en quienes las pruebas moleculares hayan resultado negativas o no se hayan realizado.⁽²³⁾



Al comparar el rendimiento de la prueba molecular y de la prueba rápida, observamos que esta última identificó un 56,8 % de casos adicionales. En la estratificación por grupo de estudio, la prueba rápida detectó 61,9 % y 38,1 % de casos adicionales en pacientes hospitalizados y casos sospechosos visitados en el domicilio, respectivamente. De igual manera, cuando tomamos en cuenta el tiempo de enfermedad, observamos que se incrementa la cantidad de casos positivos conforme aumenta dicho tiempo.⁽²²⁾ El rendimiento diagnóstico de la prueba rápida fue superior a la prueba molecular a partir de la segunda semana de síntomas. Esto concuerda con lo reportado por Xiao et al.,⁽²⁴⁾ quienes encontraron que la prueba rápida identificó cinco casos positivos que habían tenido un RT-PCR inicial negativo en pacientes hospitalizados con neumonía clínica y radiológicamente compatible con COVID-19 y con contactos positivos, y que finalmente tuvieron un RT-PCR positivo después de múltiples muestras. Asimismo, es similar a lo reportado por Martell et al.,⁽²⁵⁾ quienes observaron que la presencia de anticuerpos aumenta conforme aumenta el tiempo de enfermedad: de 18,8 a 53,8 % en la primera semana, a 87,5 a 89,6 % en la segunda. Según Ramírez et al.,⁽²³⁾ la presencia de anticuerpos es de 91,3 a 100 % después de los 15 días de enfermedad.

La prueba molecular puede resultar negativa en una persona infectada con el SARS-CoV-2 cuando: a) la extracción de la muestra, manejo, transporte o almacenamiento de la misma no fue realizada de manera adecuada; b) existe presencia de inhibidores del RT-PCR en la muestra de ARN extraídos; y c) cuando la cantidad de virus es insuficiente para ser detectada, lo cual ocurre en etapas muy tempranas o muy tardías de la infección.⁽¹⁹⁾

La carga viral es diferente dependiendo del estadio de la infección, de modo que cuando el sistema inmune produce los anticuerpos, el virus disminuye, pudiendo no ser detectable por la prueba molecular.⁽¹⁹⁾

Principales aplicaciones de la detección de anticuerpos⁽²²⁾

A nivel hospitalario:

Pacientes:

- En urgencias, como complemento de la PCR en aquellos pacientes con una evolución de la infección superior a los siete días.
- En casos con PCR repetidamente negativa en los que se hayan iniciado claramente los síntomas varios días antes. Es decir, para confirmar la infección en ausencia de una PCR positiva.
- En los casos clínicos de confirmación de "infección pasada" a través del estudio de la IgG, en relación o no con la negativización de la PCR. Diversos estudios establecen la posible persistencia de ARN viral del COVID19 en muestras clínicas sin presentar virus viable.
- Para la selección de donantes de plasma.

Personal sanitario:

Detección de anticuerpos en personal sanitario, que ayudaría a identificar a aquellos que ya podrían estar inmunes y puedan atender a pacientes infectados, minimizando el riesgo de propagación del virus a colegas y otros pacientes. En la fase de desescalada que se pretende aplicar en los hospitales, es recomendable disponer de un ensayo con elevada sensibilidad y especificidad para poder reubicar al personal sanitario en la zona



limpia de COVID-19 o en la zona COVID-19, dependiendo del estatus inmunitario del sanitario, evidentemente cumpliendo la normativa de protección de datos.

Residencias geriátricas:

En las residencias, como se comentó anteriormente, la técnica de elección es la PCR. Es recomendable hacer un cribado, en el personal que trabaja en estas residencias, con métodos serológicos, preferiblemente mediante ELISA y de PCR.

Otras aplicaciones:

- Para comprender la epidemiología del COVID-19, es imprescindible saber la carga y el papel que podrían haber tenido las infecciones asintomáticas.
- Definir exposición previa e identificar donantes humanos altamente reactivos para la generación de suero hiperinmune como aproximación terapéutica.
- Para trabajos de investigación.
- Para evaluación de la vacuna.

Los resultados sugieren que ambas pruebas se complementan por su capacidad diagnóstica en función del tiempo de infección. Si se tiene un resultado positivo mediante cualquiera de las dos metodologías, el diagnóstico está definido. Estos hallazgos son consistentes con lo encontrado por Martell et al.,⁽²⁵⁾ los cuales reportaron que pasados los siete primeros días la sensibilidad del RT-PCR va decayendo, encontrando en contraparte un rendimiento diagnóstico ascendente de la prueba serológica.

CONCLUSIONES

El fin del año 2019 y el comienzo de 2020 se han caracterizado por la aparición de una nueva pandemia universal, producida por un coronavirus con características zoonóticas, que por su rápida propagación ha invadido el país, ante lo cual comenzó el despliegue de la gestión gubernamental orientada a movilizar todas las importantes capacidades científicas, tecnológicas y profesionales que permitieran enfrentar la pandemia.⁽²⁶⁾ La atención a la salud de la población se complementa con la existencia, en el sector, de capacidades científicas importantes, incluidos institutos y centros que realizan investigación, desarrollo e innovación, cuyas agendas se definen a partir de la problemática de salud del país.⁽²⁶⁾ En los momentos actuales, donde la disminución de casos nuevos anuncia la etapa poscovid, se necesitan pruebas que confirmen la presencia del virus mediante exámenes diagnósticos a corto y largo plazo, por lo que se discuten las ventajas de las pruebas genéticas y serológicas, que se complementen para un diagnóstico más seguro y rápido.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Álvarez AC. La Historia del COVID 19 en tiempos del Coronavirus. Un ensayo inconcluso. Pasado Abierto [Internet]. 2020 [citado 20/06/2020];6(11). Disponible en: <http://fh.mdp.edu.ar/revistas/index.php/pasadoabierto/article/view/4215>
2. Infomed. Los coronavirus también tienen su historia [Internet]. La Habana: Infomed; 2020 [citado 20/06/2020]. Disponible en: <https://www.infomed.sld.cu>
3. Cruz MP, Santos E, Cervantes MV, et al. COVID-19, una emergencia de salud pública mundial. Rev Clín Esp [Internet]. 2021;221(1):55-61. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014256520300928>
4. Buzai GD. De Wuhan a Luján. Evolución espacial del COVID-19. Posición [Internet]. 2020 [citado 20/06/2020];(3). Disponible en: <https://ri.unlu.edu.ar/xmlui/handle/rediunlu/683>
5. Trullàs JC, Vilardell I, Blasco M, et al. COVID-19 en trabajadores sanitarios del Hospital comarcal de Olot (Girona). Rev Clín Esp [Internet]. 2020 [citado 25/03/2022];220(8):529. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7366981/>
6. World Health Organization. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). [Internet]. Ginebra: World Health Organization; 2020 [citado 23/05/2020]. Disponible en: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>
7. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. Nature [Internet]. 2020 [citado 17/06/2020];581(7809):465-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>
8. Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. J Med Virol. 2020;92(4):401. Citado en PubMed; PMID: 31950516.
9. Zunyou Wu. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Outbreak in China Summary of a Report of 72 314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA [Internet]. 2020 [citado 17/06/2020];323(13):1239-42. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762130%C2%A0>
10. Bisso-Andrade A. COVID-19: Evolución del conocimiento epidemiológico y patogénico en los primeros cuatro meses de pandemia. Rev Soc Peru Med Interna [Internet]. 2020 [citado 23/03/2022];33(2):53-5. Disponible en: <http://revistamedicinainterna.net/index.php/spmi/article/view/519>
11. Liu Y, Yan LM, Wan L, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. Lancet Infect Dis. 2020 Jun;20(6):656-7. Citado en PubMed; PMID: 32199493.



12. Esteban Gauna M, Luis Bernava J. Recomendaciones diagnósticas y terapéuticas ante la Respuesta Inmune Trombótica Asociada a COVID-19 (RITAC). CorSalud [Internet]. 2020 [citado 23/03/2022]; 12(1):60-3. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2078-71702020000100060&lng=es
13. Pertejo Alcamí J. La respuesta inmune frente a SARS-CoV-2, ¿un arma de doble filo? RIECS [Internet]. 2020 [citado 20/06/2020]; 5(1):134-42. Disponible en: <https://www.riecs.es/index.php/riecs/article/view/212>
14. Salazar Carranza LA, Maldonado Santacruz FE, Cruz Villegas JA. La PCR como prueba para confirmar casos vigentes de COVID-19. RECIMUNDO [Internet]. 2020 [citado 23/03/2022]; 4(2):64. Disponible en: <https://www.recimundo.com/~recimund/index.php/es/article/view/824>
15. Li Y, Yao L, Li J, et al. Stability issues of RT-PCR testing of SARS-CoV-2 for hospitalized patients clinically diagnosed with COVID-19. J Med Virol. 2020; 92(7):903-8. Citado en PubMed; PMID: 32219885.
16. Chan JF, Yip CC, To KK, et al. Improved molecular diagnosis of COVID-19 by the novel, highly sensitive and specific COVID-19-RdRp/He1 real-time reverse transcription-PCR assay validated *In Vitro* and with Clinical Specimens. J Clin Microbiol. 2020; 58(5). Citado en PubMed; PMID: 32132196.
17. Chan JF, Kok KH, Zhu Z, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. Emerg Microbes Infect. 2020; 9(1):221-36. Citado en PubMed; PMID: 31987001.
18. Long C, Xu H, Shen Q, et al. Diagnosis of the Coronavirus disease (COVID-19): rRT-PCR or CT? Eur J Radiol. 2020; 126:108961. Citado en PubMed; PMID: 32229322.
19. To KK, Tsang OT, Leung WS, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. Lancet Infect Dis. 2020; 20(5):565-74. Citado en PubMed; PMID: 32213337.
20. Lan L, Xu D, Ye G, et al. Positive RT-PCR Test Results in Patients Recovered from COVID-19. JAMA. 2020; 323(15):1502-3. Citado en PubMed; PMID: 32105304.
21. Crowe D. Los test de anticuerpos de la COVID-19. The Infectious Myth [Internet]. 2020 [citado 20/06/2020]. Disponible en: <https://theinfectiousmyth.com/coronavirus/AntibodyTestingForCOVIDv4-Spa.pdf>
22. Reyes MM, Orozco KE, Robayo A, et al. Protocolo de validación secundaria de desempeño de Pruebas Rápidas COVID-19 IgG/IgM [Internet]. Bogotá Researchgate 2020 [citado 20/06/2020]. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Kelly_Estrada-Orozco/publication/341608888_2_Protocolo_Estandar_para_validacion_de_PR_en_Colombia/links/5eca77f5299bf1c09ad9ed4d/2-Protocolo-Estandar-para-validacion-de-PR-en-Colombia.pdf



23. Aguilar Ramírez P, Enriquez Valencia Y, Quiroz Carrillo C, et al. Pruebas diagnósticas para la COVID-19: la importancia del antes y el después. Horiz Med [Internet]. 2020 [citado 24/03/2022];20(2):e1231. Disponible en: <https://www.horizontemedico.usmp.edu.pe/index.php/horizontemed/article/view/1231>
24. Xiao AT, Tong YX, Zhang S. False negative of RT-PCR and prolonged nucleic acid conversion in COVID-19: Rather than recurrence. J Med Virol 2020;92(10):1755-6. Citado en PubMed; PMID: 32270882.
25. Ortega Martell JA. Pandemia por coronavirus SARS-CoV-2/COVID-19: un enfoque inmunológico. Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas [Internet]. 2020 [citado 20/06/2020];29(1):3-4. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=93320>
26. Díaz-Canel Bermúdez M, Núñez Jover J. Gestión gubernamental y ciencia cubana en el enfrentamiento a la COVID-19. Anales de la Academia de Ciencias de Cuba [Internet]. 2020 [citado 20/06/2020];10(2). Disponible en: <http://www.revistaccuba.sld.cu/index.php/revacc/article/view/797/827>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Arredondo-Bruce AE, Arredondo-Rubido AE. Aspectos novedosos del diagnóstico del SARS-CoV-2 en la era poscovid. Rev Méd Electrón [Internet]. 2022 Jul.-Ago. [citado: fecha de acceso];44(4). Disponible en: <http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/4912/54801>

