

Editorial

¿Cómo interpretamos los estudios que se realizan para el diagnóstico y seguimiento de COVID-19?

El SARS-CoV-2 es el agente causal de COVID-19, que se caracteriza por presentar varias proteínas en su estructura, conocidas como la proteína espiga (S), membrana (M), envoltura (E) y de las nucleocápside (N), que algunas de ellas la S y la N, en la actualidad tienen utilidad para el diagnóstico serológico y molecular de la infección. De ellas además, la proteína S es objeto importante de estudio para el diseño de vacunas, debido a que participa en la unión a las células del hospedador, debido a su propiedad de unirse al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) presente principalmente en las células epiteliales de las vías respiratorias. Conocer estas características del virus ha permitido el desarrollo de estrategias diagnósticas que han ayudado en gran medida a detectar la infección activa, y diferenciar las distintas fases de la infección e incluso identificar aquellos que resolvieron la infección.

Actualmente, contamos con dos herramientas fundamentales para el diagnóstico de la infección por SARS-CoV2, causante de COVID-19:

1) *Herramientas serológicas o ensayos que detectan proteínas como los anticuerpos en el suero o en cualquier otro fluido biológico.*

Qué información nos aporta la detección de los anticuerpos, que en el caso de COVID-19, se busca identificar IgM e IgG. Para entender esto debemos hacer un pequeño repaso de cómo nos defendemos a través de los anticuerpos. Los anticuerpos son proteínas también conocidas como inmunoglobulinas que son de varios tipos: La **IgM**, es la primera en aparecer cuando nos enfrentamos a un agente infeccioso y tiene especificidad contra el patógeno que nos invadió (ej. SARS-CoV2), por ser la primera en aparecer (a partir del 7mo día después del ingreso de virus a nuestro cuerpo o infección) se considera de fase aguda, pero es la primera en desaparecer ya que es reemplazada por la IgG (aproximadamente 3 semanas después de su aparición). En este sentido, la IgM es utilizada para hablar de infección aguda. La otra inmunoglobulina utilizada para el diagnóstico es la **IgG**, esta inmunoglobulina aparece más tarde, **¿por qué?** Porque el sistema inmune trabaja para hacer de estos



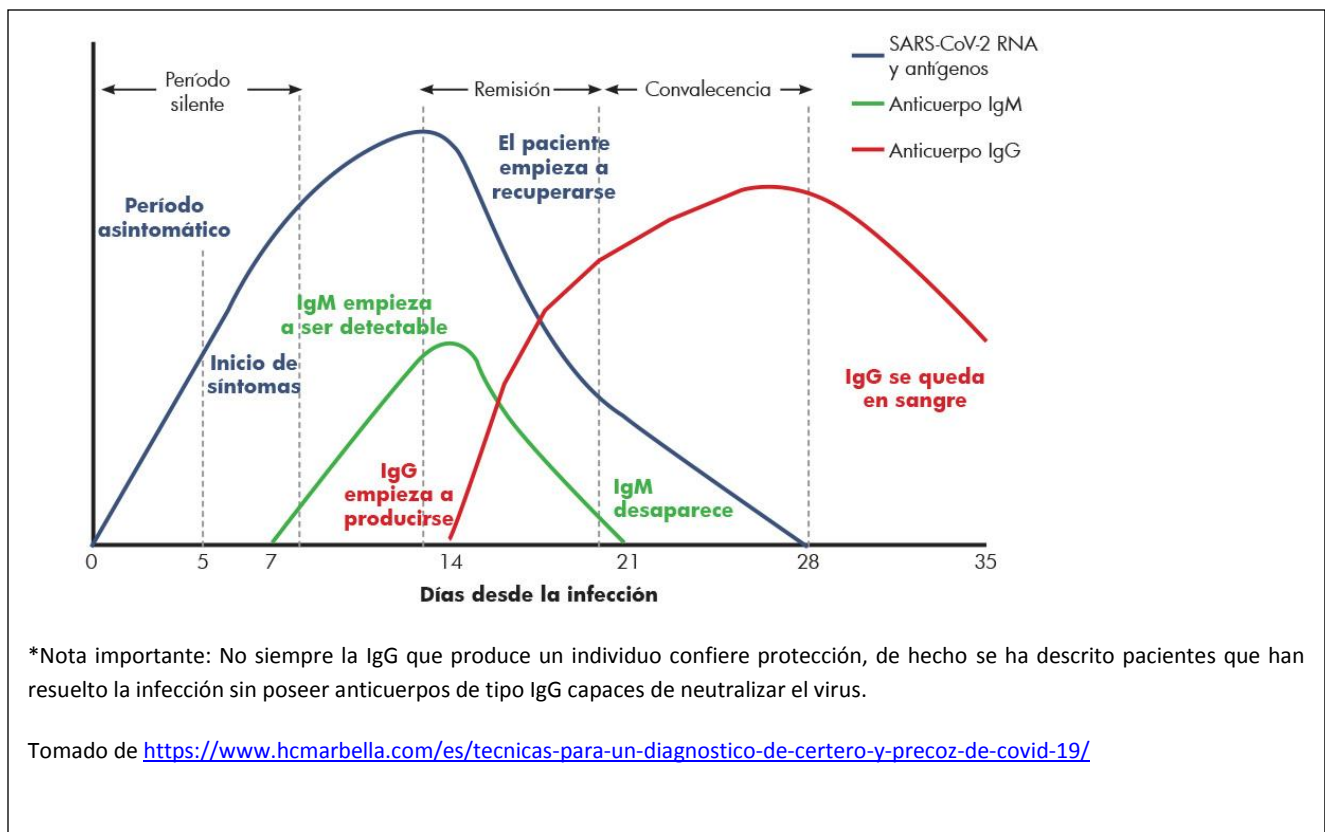
anticuerpos más efectivos y con mayor afinidad para unirse al agente infeccioso, por eso su unión es más fuerte y se va a mantener mucho más tiempo (meses o años), por lo tanto nos hablaría de infección de más de 3-4 semanas de evolución y de memoria de exposición. Ahora bien, cómo detectamos estos anticuerpos o inmunoglobulinas, existen varias herramientas, dentro de ellas las más utilizadas son las **pruebas rápidas** y las pruebas de **ELISA**. ¿Cuál es la ventaja y desventaja de cada una de ellas?. Las pruebas rápidas que se han hecho muy populares en esta pandemia, tienen la ventaja de que en 20 minutos podemos identificar si un individuo tiene o no anticuerpos contra el SARS-CoV-2 y que se puede realizar en cualquier sitio, a diferencia de un ELISA que en promedio requiere de al menos 1 hora de trabajo y un lector especial que cuantificará la absorbancia de la reacción. Sin embargo, su desventaja es su sensibilidad es inferior al del ELISA, **¿qué quiere decir esto?** Está reportado que en algunos pacientes la cantidad de anticuerpos que produce no es lo suficientemente elevado para ser detectado por las pruebas rápidas y tiene mayor riesgo de **falsos negativos** que un ELISA, cuya capacidad de detección es de picogramos.

2) Herramientas moleculares o aquella que detectan ADN o ARN en fluidos biológicos, en este caso ARN en muestras nasofaríngeas

Las herramientas moleculares son altamente sensibles y de ellas existen varios formatos de trabajo. En el caso de COVID-19, una de las más utilizadas por su elevada sensibilidad es la **RT-PCR en tiempo real**. **¿Qué significa esto?**. RT: porque es un virus de ARN que deber ser retrotranscrito a ADN para su adecuada amplificación; PCR, por reacción en cadena de la polimerasa; y **en tiempo real**, porque se utiliza un equipo que detecta por fluorescencia el momento preciso en que la muestra se hace positiva y puede así cuantificarnos la cantidad de virus presente. Su sensibilidad es elevada, y puede detectar de 10-50 partículas presentes en una muestra.

¿Qué información nos aporta en el diagnóstico de la infección por SARS-CoV2?. Nos indica que el paciente tiene virus presente en la mucosa respiratoria, siendo de gran utilidad en las fases tempranas cuando aún no tenemos anticuerpos detectables (IgM o IgG) (ver figura abajo).

Es importante resaltar que a pesar de que la RT-PCR en tiempo real es la más sensible para la detección del



virus en los pacientes infectados, no es una herramienta infalible, ya que dependen en gran medida de: **1)** la presencia de genoma viral en cantidades suficientes en el sitio de recolección de muestras; **2)** la toma adecuada de la muestra y en el sitio correcto según la fase de la infección en la que se encuentre el individuo, **3)** en el interior del país no contamos con esta herramienta por lo que debe transportarse y depende en gran medida de un adecuado y cuidadoso almacenamiento, transporte y manipulación, **4)** una recolección de muestra o transporte incorrecto puede limitar la utilidad del análisis basado en RT-PCR en tiempo real, **5)** un diagnóstico falso negativo puede tener graves consecuencias, especialmente cuando se toma a esta técnica **como único parámetro diagnóstico.**

Cómo interpreto los resultados?

A continuación, se muestra una gráfica, con las diferentes opciones:

¿Cuáles son las opciones y su interpretación cuando se utilizan como herramientas las pruebas rápidas y la RT-PCR en tiempo real?

IgM-, IgG -, RT-PCR += Paciente en fase temprana/aguda de la infección y en ventana serológica.

IgM+, IgG -, RT-PCR += Paciente en fase temprana/aguda de la infección, con IgM detectable, posiblemente infección ocurrida hace 7 a 14 días aproximadamente.

IgM+, IgG +, RT-PCR += Paciente en fase activa de la infección y posiblemente con un tiempo de exposición mayor a 2 semanas.

IgM-, IgG +, RT-PCR += Paciente en fase activa de la infección y posiblemente con un tiempo de exposición mayor a 3-4 semanas

IgM-, IgG +, RT-PCR -= Paciente en fase de resolución de la infección, es decir hubo

exposición, pero ya no tiene el virus presente en sus vías respiratorias, por lo tanto no es capaz de transmitir el virus a otras personas. Otro aspecto importante, es que poseer IgG no necesariamente indica que hubo eliminación del virus. Existen estudios que indican que un paciente IgG+ puede presentar virus en sus vías respiratorias hasta 45 días y ser potencialmente transmisor del virus a otras personas

Finalmente, es por ello que para un manejo adecuado de la infección por SARS-CoV2, no debemos valernos de una sola herramienta, los resultados de los tres parámetros son válidos para identificar la fase de la infección en la que se encuentra el paciente, ya que cada una aporta al diagnóstico definitivo. Un error usualmente cometido es que si solo se reporta que el paciente es **IgM-, IgG +, PCR-**, es catalogarlo como un falso positivo, cuando nos está sugiriendo que hubo exposición y posiblemente fue asintomático o presentó síntomas leves, y que fue potencialmente transmisor del virus y se está desestimando sus posibles contactos.

Dra. Siham Salmen Halabi
Directora Instituto de Inmunología Clínica
Universidad de Los Andes
Email: salmensiham9@gmail.com

Publicado online: 27 de Agosto del 2020

Como citar este artículo: Salmen S ¿Cómo interpretamos los estudios que se realizan para el diagnóstico y seguimiento de COVID-19? *Avan Biomed* 2019; 8: 99-101