

# Métodos diagnósticos para la infección por SARS-CoV-2

Pablo Rosón, Pedro Pisula, Germán Báez, Candela Loza, Iara Taito, Verónica Cisneros y Juan Víctor Ariel Franco

## RESUMEN

En diciembre de 2019 se identificó el virus SARS-CoV-2, cuya rápida propagación global puso en estado de emergencia al mundo entero, llevando al ser humano a una situación sin antecedente cercano. El objetivo de esta revisión es describir los métodos diagnósticos utilizados actualmente para identificar la infección por SARS-CoV-2. Las manifestaciones clínicas y el espectro imagenológico de la enfermedad son muy inespecíficos y no permiten realizar un diagnóstico certero. Por esta razón, es esencial una apropiada toma de muestra respiratoria en el momento y sitio anatómico adecuado para un diagnóstico preciso de COVID-19. La técnica de muestreo más utilizada es el hisopado nasofaríngeo y la prueba diagnóstica más fiable se basa en la retrotranscripción seguida por reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR). No obstante, existen otras técnicas moleculares, como también tests serológicos para detectar anticuerpos o fragmentos antigénicos del SARS-CoV-2. Más allá de la precisión diagnóstica, es importante tener en cuenta la probabilidad basal (pretest) para interpretar correctamente el resultado obtenido y aislar aquellos posibles falsos negativos. Con el objetivo de evitar la saturación del sistema de salud es imprescindible contar con información y métodos diagnósticos precisos para detectar tempranamente los focos de infección y reducir la transmisión comunitaria, utilizando eficazmente los diferentes recursos diagnósticos.

**Palabras clave:** COVID-19, SARS-CoV-2, diagnóstico, tests moleculares, PCR en tiempo real, serología, interpretación de resultados.

## DIAGNOSTIC METHODS FOR SARS-COV-2 INFECTION

### ABSTRACT

In December 2019, the SARS-CoV-2 virus was identified for the first time, whose rapid global spread put the entire world in a state of emergency, leading humans to an unprecedented situation with no immediate history. The main purpose of this review is to describe the diagnostic methods currently used to identify SARS-CoV-2 infection. The clinical manifestations and the imaging spectrum of the disease are nonspecific and do not allow an accurate diagnosis to be made. For this reason, an appropriate respiratory sampling at the right time and anatomical site is essential for an accurate diagnosis of COVID-19. The most widely used sampling technique is nasopharyngeal swab, and the most reliable diagnostic test is by reverse transcription followed by real-time polymerase chain reaction (RT-PCR). However, there are other molecular techniques, as well as serological tests to detect antibodies or antigenic fragments of SARS-CoV-2. Beyond the diagnostic precision, it is important to take into account the baseline probability (pre-test) to correctly interpret the result obtained and isolate those possible false negatives. In order to avoid saturation of the health system, it is essential to have accurate information and diagnostic methods to detect outbreaks of infection in early stages and to reduce community transmission, making effective use of the various diagnostic resources. Coronavirus infections/diagnosis, viral/diagnosis, pandemics, clinical laboratory techniques, real-time polymerase chain reaction, antigens, viral/analysis.

**Key words:** COVID-19, SARS-CoV-2, diagnosis, molecular testing, real-time PCR, serology, result interpretation.

**Rev. Hosp. Ital. B.Aires 2020; 40(3): 00-00.**

## INTRODUCCIÓN

El virus SARS-CoV-2 fue identificado por primera vez en diciembre de 2019 en la ciudad de Wuhan, República Popular China, al informarse casos de un tipo de neumonía desconocida en un grupo de personas que tuvieron contacto

con el mercado mayorista de mariscos de la zona<sup>1</sup>. Debido a la amplia propagación global del virus, la OMS declaró el estado de pandemia por coronavirus el 11 de marzo de 2020<sup>2</sup>. La transmisión del virus se efectúa principalmente de persona a persona, a través de pequeñas gotas de saliva, conocidas como microgotas de Flügge, que se emiten al hablar, estornudar, toser o respirar, aunque recientemente se ha señalado la importancia de la transmisión por aerosoles<sup>3</sup>. Según las cifras globales difundidas por la OMS al 13 de julio de 2020, existen 12 768 307 casos confirmados y 566 654 defunciones<sup>4</sup>.

Debido a la necesidad de contener la propagación del virus se tomaron medidas como el aislamiento social preventivo

Recibido: 15/07/20

Aceptado: 10/08/20

Departamento de Investigación (P.R., J.V.A.F.), Carrera de Medicina (P.P., G.B., C.L., I.T.), Centro Cochrane Asociado (J.V.A.F.), Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires. Departamento de Investigaciones Clínicas (V.C.), Stamboulian Servicios de Salud. Argentina.

Correspondencia: pablo.rosón@hospitalitaliano.org.ar

y la vigilancia epidemiológica, incluyendo la trazabilidad de contactos (*contact tracing*). El objetivo principal de dichas medidas es “aplanar la curva” de contagios mediante la reducción del desplazamiento de individuos y, de esta forma, evitar una propagación descontrolada del virus que produzca la sobresaturación de los sistemas sanitarios. En la Argentina, el 19 de marzo de 2020 se decretó el Aislamiento Social y Preventivo Obligatorio<sup>5</sup>. Aunque con un ritmo menor que el de otros países fuertemente perjudicados por la pandemia, el virus también se propaga a ritmo acelerado en territorio local y demanda nuevas estrategias para disminuir el contagio. Al 13 de julio, los casos confirmados de COVID-19 en la Argentina llegaron a 100 116, y 1859 víctimas fatales<sup>6</sup>.

Aunque los métodos diagnósticos son el pilar fundamental de la vigilancia epidemiológica, aún no se cuenta con información concluyente acerca de su validez (sensibilidad y especificidad) y eficacia<sup>7</sup>. La capacidad de identificar el virus actualmente puede verse influenciada, entre otros factores, por el tiempo de evolución de la enfermedad, la carga viral, las técnicas de muestreo o las mutaciones en el genoma viral<sup>8</sup> y, a su vez, existen diversos tipos de estrategias de diagnóstico alternativas para COVID-19. El objetivo de esta revisión es describir los principales aspectos relacionados con las características y propiedades

de los métodos diagnósticos utilizados actualmente para identificar el SARS-CoV-2 y diagnosticar COVID-19. Realizamos una búsqueda no sistemática en la literatura utilizando las palabras clave *COVID-19*, *SARS-CoV-2*, *sensitivity* y *specificity* en Pubmed/MEDLINE y en los recursos de la Biblioteca Cochrane para la pandemia. Priorizamos las revisiones sistemáticas de alta calidad y los análisis críticos de la bibliografía disponible de fuentes fiables.

### Manifestaciones clínicas del COVID-19

Las manifestaciones clínicas en los pacientes con COVID-19 son mayormente inespecíficas, es decir, son síntomas que pueden asociarse a otras enfermedades, por lo que la presentación clínica no puede ser utilizada para su diagnóstico certero<sup>9</sup>. Esto está apoyado por una revisión sistemática Cochrane recientemente publicada que mostró la variabilidad de ocurrencia de síntomas en pacientes con COVID-19 en el ámbito hospitalario (Cuadro 1)<sup>10</sup>. Los síntomas más frecuentes son fiebre, tos seca y cansancio. Además, pueden presentar congestión nasal, cefalea, conjuntivitis, odinofagia, diarrea, pérdida del gusto o el olfato y/o erupciones cutáneas en los dedos de las manos o los pies de forma menos frecuente.

**Cuadro 1.** Rango de sensibilidad y especificidad de los síntomas más frecuentes en la reciente Revisión Cochrane (datos de pacientes de clínicas hospitalarias ambulatorias-estudios de corte transversal)

Síntoma	Sensibilidad (rango)	Especificidad (rango)
Tos	0,43 a 0,71	0,14 a 0,54
Producción de esputo	0,16 a 0,33	0,50 a 0,86
Disnea	0,00 a 0,25	0,82 a 0,98
Hipoxia	0,15	0,83
Hallazgos en la auscultación	0,11	0,95
Síntomas respiratorios no especificados	0,04	0,95
Dolor de garganta	0,05 a 0,71	0,55 a 0,80
Síntomas nasales	0,00 a 0,22	0,69 a 0,92
Pérdida del olfato o el gusto	0,23	0,99
Fiebre	0,07 a 0,93	0,16 a 0,94
Escalofríos	0,14	0,86
Resfriado	0,07 a 0,29	0,72 a 0,91
Mialgia o artralgia	0,19 a 0,86	0,45 a 0,91
Fatiga	0,43 a 0,57	0,60 a 0,67
Cefalea	0,03 a 0,71	0,78 a 0,98
Náuseas/Vómitos	0,00 a 0,04	0,97 a 0,97
Diarrea	0,00 a 0,14	0,86 a 0,99
Síntomas gastrointestinales	0,37	0,68

### **Toma de muestras para detección de SARS-CoV-2: características y recomendaciones**

Las muestras deben ser recolectadas por personal capacitado y teniendo en cuenta todas las instrucciones de bioseguridad y el equipo de protección personal apropiado para virus respiratorios (guantes descartables, ambo, camisolín, protección ocular y barbijo)<sup>11</sup>. Si bien existen diversos tipos de muestras en los cuales podríamos rescatar el virus, comenzamos con las que provienen de la vía respiratoria superior porque son las más utilizadas: el hisopado nasofaríngeo y orofaríngeo. Según el Centro para control y prevención de enfermedades estadounidense (CDC), es recomendable la utilización del muestreo nasofaríngeo por sobre el orofaríngeo<sup>12</sup>. Esta recomendación surge a partir de que se evidenció una mayor positividad en las muestras nasofaríngeas por sobre las muestras orofaríngeas en los pacientes con COVID-19; a su vez, es mejor tolerada por el paciente y se considera de menor riesgo para el operador<sup>13</sup>. En los casos de neumonía, no se producen secreciones purulentas, por lo tanto el hisopado nasofaríngeo también es de preferencia<sup>14</sup>.

La muestra de tracto respiratorio superior se sugiere que sea tomada con un único hisopado nasofaríngeo, inmediatamente ante la ocurrencia de los síntomas e idealmente dentro de las primeras 72 horas. Luego, los hisopos deben ser colocados en un medio de transporte universal para virus pudiendo también utilizarse solución fisiológica, y ser llevados velozmente hacia el laboratorio de microbiología clínica bajo condiciones ideales de refrigeración. Al tratarse de hisopos que se utilizarán para métodos de transcripción reversa, deben ser rápidamente añadidos a los *buffers* de lisis para desinfectar la muestra, así como para evitar la degradación del ARN del coronavirus<sup>15</sup>.

Por otro lado, el muestreo de vías aéreas inferiores mediante lavado broncoalveolar o aspirado traqueal puede ser útil, pero no se recomienda su uso indiscriminado dado que conlleva mayor riesgo de bioseguridad por la exposición a gotas de aerosol, además de ser más costoso, invasivo y requerir personal entrenado<sup>16</sup>.

La muestra de saliva representa una oportunidad para minimizar el contagio entre personal de salud y en convivientes de pacientes confirmados de padecer COVID-19. A la vez que provee una alternativa no invasiva, de bajo costo y accesible, y si bien no se realiza de rutina, es más simple de extraer que el hisopado nasofaríngeo y puede ser realizada por el mismo paciente. Diferentes estudios clínicos mostraron resultados alentadores identificando pacientes con COVID-19 mediante test de PCR en saliva<sup>17</sup>. Sin embargo, corresponden en su mayoría a informes de casos con un número limitado de muestras y, por ahora, no permiten generalizar los resultados que justifiquen recomendar y promover la recolección de este tipo de muestras para el diagnóstico de COVID-19 a pesar de la simplicidad del procedimiento ya mencionada. El virus

también es detectable en materia fecal, orina y sangre; no obstante, estas muestras son menos fiables que las respiratorias, y por ende poco utilizadas<sup>18</sup>.

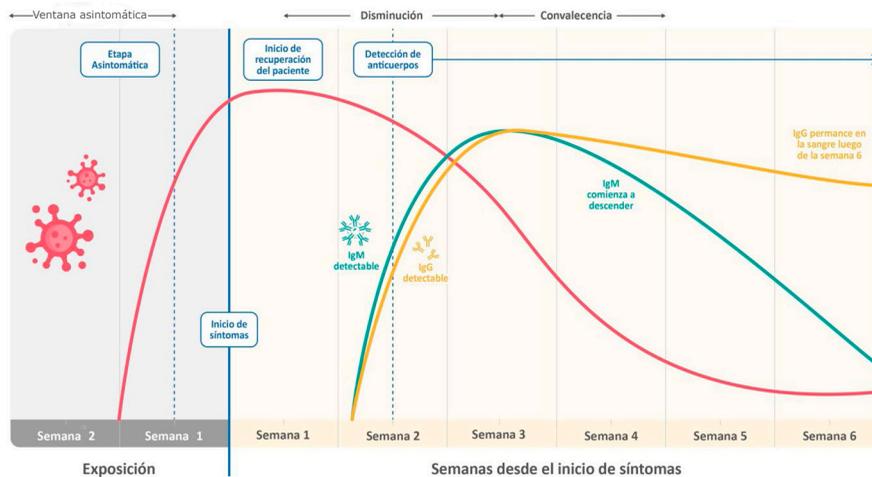
### **Métodos actuales para el diagnóstico de COVID-19**

#### *Técnicas moleculares*

Las técnicas moleculares posibilitan la identificación del patógeno específico; sin embargo, requieren del entendimiento previo de la composición genómica y proteómica del patógeno, junto con la expresión de genes y proteínas en el hospedador durante la infección.

La primera secuencia del genoma del SARS-CoV-2 se aisló el 10 de enero de 2020, mediante secuenciación de ARN metagenómica, un método imparcial y de alto rendimiento para secuenciar genomas múltiples<sup>19</sup>. A julio de 2020, varios científicos argentinos han secuenciado 29 genomas de muestras de pacientes argentinos con COVID-19. Esta iniciativa es de suma importancia para definir la dinámica y diversidad viral de SARS-CoV-2, que permitirá ajustar los kits de detección a las características específicas del virus que circula localmente<sup>20</sup>. La secuenciación del genoma también es importante para que los investigadores diseñen cebadores y secuencias de sonda para PCR y otras pruebas de ácido nucleico<sup>21</sup>. No obstante, actualmente la secuenciación genómica como método diagnóstico de infección por COVID-19 se considera impráctica<sup>15</sup>.

La principal prueba diagnóstica para la detección de la enfermedad en la fase aguda a través de muestras respiratorias es mediante la retrotranscripción seguida por reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR)<sup>22</sup>. Esta técnica permite identificar el ARN viral mediante amplificación cíclica de ácido nucleico del SARS-CoV-2<sup>23</sup>. La ventaja de este método es que combina amplificación y análisis simultáneamente en un sistema cerrado, que ayuda a minimizar los falsos positivos por contaminación del producto de amplificación. El umbral cíclico (Ct) es el número de ciclos de replicación necesarios para producir una señal fluorescente: cuanto más bajos sean, mayores cargas de ARN viral presenta. Si es inferior a 40 se notifica clínicamente como PCR positivo. En personas sintomáticas, el ARN viral medido por el Ct se detecta el primer día de los síntomas, llega a su máxima expresión a la semana de estos y suele persistir hasta la semana 3, cuando va disminuyendo (Fig. 1). Esto puede no suceder en pacientes hospitalizados con un cuadro grave, en quienes puede persistir más allá de las 3 semanas del inicio de los síntomas. Otro punto para tener en cuenta es que un resultado positivo de PCR refleja la detección del ARN viral y no indica la severidad ni la presencia de virus viables, es decir, con capacidad infectiva<sup>15,24</sup>. Las pruebas moleculares que reflejaron resultados falsos negativos se produjeron debido a varios factores, como el momento y el sitio en que se tomó la muestra, la técnica de muestreo



**Figura 1.** Dinámica de presentación de marcadores moleculares y antigénicos en la infección por SARS-CoV-2 (Fuente: elaboración propia de los autores).

empleada, las condiciones de transporte y almacenamiento de la muestra y los kits de detección disponibles<sup>25,26</sup>.

### Tests serológicos

#### Test serológicos para detección de anticuerpos

Otro método para identificar el SARS-CoV-2 es la detección de anticuerpos totales, IgM e IgG en el paciente con sospecha de infección. Utilizando muestras de plasma, suero o sangre completa se utilizan técnicas de inmunoensayo por quimioluminiscencia o mediante ELISA para la detección de anticuerpos<sup>26</sup>. Los anticuerpos se generan contra distintas partes del virus; sin embargo, se destacan aquellos antígenos inmunodominantes para el diagnóstico temprano de COVID-19: son las proteínas N de la nucleocápside<sup>27</sup>, ya que estas proteínas son las más abundantes del virus. Sin embargo, otros anticuerpos como el RBD-S (“receptor-binding domain of S”), que permiten la unión con las células del hospedador, podrían ser más específicos y neutralizantes de la enfermedad<sup>28</sup>. La interpretación positiva se ha definido como IgM positivo o suero convaleciente con un aumento del título de IgG cuatro veces superior al de la fase aguda<sup>26</sup>. Si bien la presencia de anticuerpos neutralizantes solo puede ser confirmada por una prueba de neutralización de reducción de placa, se correlacionaron positivamente títulos elevados de IgG con la presencia de anticuerpos neutralizantes<sup>28</sup>.

En este método debe considerarse el tiempo como una variable importante a la hora de interpretar los resultados (véase Fig. 1). Algunos estudios recientes a través de ELISA mostraron que tanto la IgM como la IgG se elevan simultáneamente alrededor del cuarto día del inicio de los síntomas, pero que los niveles elevados comienzan a presentarse en la segunda y tercera semana. La diferencia entre ambos consiste en que la curva de IgM comienza a decrecer con

mayor rapidez a partir de la semana 5 y desaparece en la semana 7, mientras que los niveles de IgG se mantienen elevados y persisten luego de dicha semana<sup>28</sup>.

Una reciente revisión Cochrane que incluyó 54 estudios con 15 976 participantes exploró los valores de sensibilidad y especificidad de las pruebas serológicas, destacando sus problemas de sensibilidad a la dependencia de esta respecto del tiempo de la toma de la muestra, que es del 72,2% entre los 8 y 14 días y del 91,4% entre los 15 y 21 días (Cuadro 2)<sup>29</sup>. Adicionalmente, la revisión señala que la especificidad sería alta (98,7%). Es importante señalar que la confianza en la evidencia aportada por los estudios incluidos en la revisión es limitada debido principalmente a la utilización de metodologías poco fiables, a un informe selectivo de los resultados y a un pequeño número de participantes en los grupos evaluados. En la mayoría de los casos se restringió el tipo de participantes definidos como caso a aquellos con PCR positiva (sin incluir a casos asintomáticos, oligosintomáticos o con PCR falsamente negativa). Además se usó como referencia de casos negativos la muestra de bancos de sangre de personas sin COVID-19 previos al surgimiento de la pandemia. Estas limitaciones podrían elevar artificialmente los valores de sensibilidad y especificidad de las pruebas serológicas evaluadas.

A pesar de que no permite establecer el estado de infección con certeza, representa una opción sencilla y menor riesgo de exposición durante la obtención de la muestra de sangre para estudios epidemiológicos de monitoreo (estudios de seroprevalencia). Para el diagnóstico de la enfermedad podrían resultar de utilidad en clínicas comunitarias y hospitales pequeños que no tengan acceso al equipamiento ni la experiencia necesarios para realizar testeos moleculares; así como podría ser útil para el diagnóstico retrospectivo y para el diagnóstico y confirmación de casos tardíos de

**Cuadro 2.** Resultados de la revisión Cochrane sobre la precisión diagnóstica de los tests serológicos para la detección de infección por SARS-CoV-2

	Sensibilidad (IC 95%)		Especificidad (IC 95%)	
	Días 8-14	Días 15-21	Días 22-35	Global
IgG	66,5%	88,2%	80,3%	99,1%
	(57,9 a 74,2)	(83,5 a 91,8)	(72,4 a 86,4)	(98,3% a 99,6%)
IgM	58,4%	75,4%	68,1%	98,7%
	(45,5 a 70,3)	(64,3 a 83,8)	(55,0 a 78,9)	(97,4% a 99,3%)
IgG/IgM (total)	72,2%	91,4%	96,0%	98,7%
	(63,5 a 79,5)	(87,0 a 94,4)	(90,6 a 98,3)	(97,2% a 99,4%)

COVID-19, para determinar la inmunidad de la población y el personal sanitario<sup>27</sup>, o en pacientes sintomáticos que se presentan luego de las dos semanas de inicio de síntomas<sup>28</sup>. En aquellos casos donde la RT-PCR puede dar un resultado falsamente negativo, el uso de ELISA IgM puede mejorar la detección de la infección, especialmente después de los 5,5 días de aparición de los síntomas cuando la positividad del test molecular sería cercana al 50% y en combinación con el test serológico podría aumentar a casi 100%<sup>30</sup>. Hasta el momento no existe suficiente información acerca de que la presencia de anticuerpos indique inmunidad duradera (“pasaporte de inmunidad”)<sup>31</sup>, ya que la persistencia y duración conferida por anticuerpos neutralizantes se desconoce<sup>28</sup>.

#### Tests serológicos para detección antigénica

Las técnicas basadas en anticuerpos pueden utilizarse para la detección de antígenos del virus. Esto demostraría la presencia directa del virus, ya que revela partículas virales de la muestra. Dos de estas técnicas son la inmunocromatografía *Standard Q COVID-19 Ag Test* y los métodos de inmunofluorescencia de *Standard F Ag FIA*<sup>26</sup>. Por un lado, el *Standard Q COVID-19 Ag Test* permite la detección cualitativa de antígenos específicos del SARS-CoV-2 presentes en la nasofaringe. La ventaja de este producto es la rapidez de los resultados en 30 minutos y su fácil uso, que permite resultados en el punto de atención de los pacientes al no necesitar equipamiento extra. Según un estudio realizado en el contexto de la pandemia actual, comparando sus resultados con PCR, se demostró una sensibilidad del 84,38% (IC 95% 67,21% a 94,72%), al analizar 32 muestras, y una especificidad del 100% (IC 97,85% a 100%), al analizar 170 muestras. Con respecto a las reacciones cruzadas, solo ocurre con otros SARS-CoV, pero no así con MERS-CoV y otros virus. A su vez, no muestra interferencias ante la presencia de mucina, sangre, biotina, aerosoles nasales, medicaciones para la influenza, antiinflamatorios como paracetamol, aspirina o ibuprofeno, así como de antibióticos<sup>32</sup>. El *Standard F Ag FIA* es un

test basado en inmunofluorescencia que permite, al igual que el test anterior, encontrar la presencia de antígenos del coronavirus (nucleoproteínas virales) en hisopados nasofaríngeos. Al ser un inmunoensayo de fluorescencia, utiliza europium como componente fluorescente y requiere un analizador de fluorescencia para leer su resultado<sup>33</sup>. En ambos casos, las limitaciones de esta prueba incluye que solo puede realizarse con hisopados nasofaríngeos, que al ser cualitativo no puede indicarse la cantidad de antígenos presentes, que la muestra puede llegar a ser de mala calidad o tener presencia de virus en cantidades inferiores a la sensibilidad del test; y en un mal transporte de la muestra. Para un mejor análisis, debe evaluarse con datos clínicos, y, en caso de obtener un resultado positivo, ser revaluado con otro método de análisis<sup>32</sup>. La información sobre la precisión diagnóstica tiene como principal limitación que proviene del laboratorio desarrollador, por lo cual sería necesaria una rigurosa evaluación externa. Los tests todavía no están implementados para su uso clínico y están en investigación; sin embargo tienen el potencial de detectar el virus con una sensibilidad aceptable en relación con la RT-PCR, así que se pueden administrar en el punto de cuidado y con resultados a la brevedad.

#### Estudios por imágenes

En general no se recomienda el uso de imágenes para pacientes con sospecha de enfermedad por COVID-19 con características clínicas leves, a menos que estén en riesgo de progresión de la enfermedad. La radiografía de tórax sigue siendo el primer estudio por imágenes para utilizar por su precio, disponibilidad y facilidad para limpiar; a pesar de ello los posibles hallazgos son inespecíficos. La ecografía y la resonancia magnética son estudios poco utilizados para diagnóstico por COVID-19, pero podrían destacarse como métodos que no utilizan radiación para diagnóstico en embarazadas<sup>34</sup>.

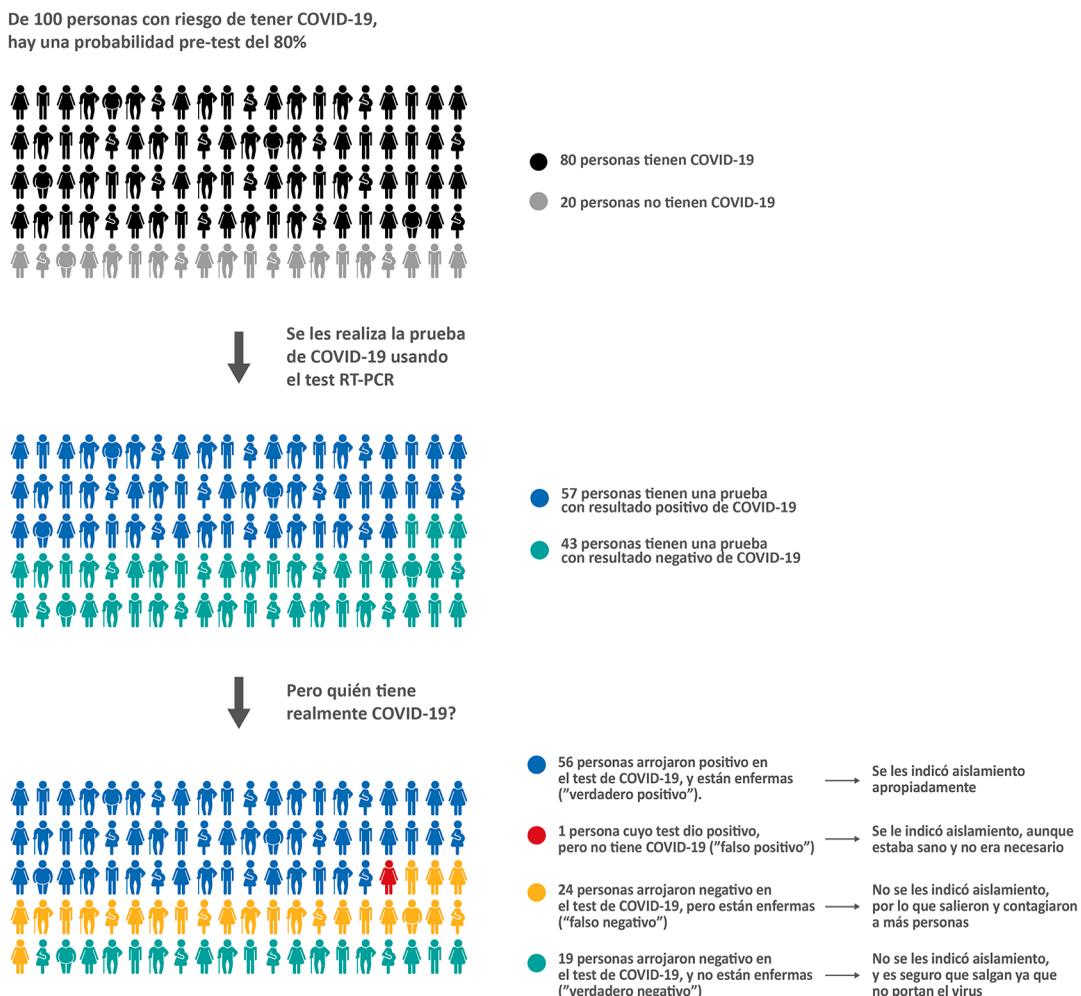
La tomografía computarizada de tórax representa una opción para el diagnóstico rápido de neumonía por CO-

VID-19 en pacientes con alta probabilidad pretest, dado que cuenta con un bajo porcentaje de falsos negativos (3,9%)<sup>25</sup>. Este método se usa en pacientes hospitalizados o sintomáticos compatibles con enfermedad severa o moderada y no se recomienda emplearla como primer método de diagnóstico para enfermedad por COVID-19<sup>35</sup>. Algunos estudios plantean que podría tener mejor sensibilidad que la PCR en estadios tempranos de neumonía (98% vs. 75%), pero la evidencia que soporta esta afirmación es inconsistente<sup>36</sup>. Puede ser útil en pacientes con RT-PCR negativa (Fig. 2) en los cuales el diagnóstico de neumonía viral hace necesario repetir la toma de muestra para la RT-PCR. Es poco específica, dado que sus hallazgos pueden superponerse con otras causas de neumonía viral y causas no infecciosas como el vidrio esmerilado presente en la insuficiencia cardíaca<sup>37</sup>. Es orientativo hacia la infección COVID-19 el compromiso bilateral del pulmón en todos los lóbulos (74,5%), o únicamente en ambos lóbulos infe-

riores (15,7%). Casi la totalidad de las lesiones son periféricas y subpleurales (96,1%); con un patrón de expansión central a medida que la enfermedad avanza. Sin embargo, no puede diferenciarse de otros agentes etiológicos ya que los hallazgos tomográficos comunes en la infección por COVID-19 se superponen con los hallazgos de la infección por adenovirus; opacidades en vidrio esmerilado (96,1%), consolidaciones con agrandamiento vascular o sin él (82,4%), engrosamiento de los septos interlobulares (70,6%), y broncograma aéreo (68,6%)<sup>38</sup>.

**Métodos diagnósticos empleados en la Argentina**

En la Argentina, la RT-PCR es el método estándar para el diagnóstico de la enfermedad aguda. En cuanto a las pruebas serológicas, actualmente está restringido su uso para los estudios epidemiológicos, la evaluación de donantes de plasma para los ensayos clínicos en curso, en los casos donde el diagnóstico molecular no logra definir el estatus



**Figura 2.** Interpretación del resultado de una RT-PCR. Fuente: adaptado de *BMJ* 2020;369:m1808<sup>45</sup>

de infección y para el monitoreo serológico del personal esencial. Los test rápidos serológicos, primordialmente que miden anticuerpos, son solamente utilizados para la investigación epidemiológica<sup>39,40</sup>. Arrojan resultados dentro de los primeros 15 a 30 minutos en una banda de color, de manera similar a un tests de embarazo casero.

En la Argentina se creó un nuevo método diagnóstico aprobado por la Agencia Nacional de Medicamentos y Tecnología Alimentaria (ANMAT), llamado NEOKIT-COVID-19, que es un test *rápido* que permite la detección del ARN del virus de forma más rápida y menos costosa, mediante amplificación isotérmica mediada por bucle (LAMP), la cual al igual que la PCR, multiplica el número de copias de un determinado fragmento de ARN, pero sin la necesidad de un termociclador<sup>41</sup>. Sin embargo, a diferencia de otros tests rápidos, no está disponible para el punto de cuidado. Su especificidad sería del 100% y su sensibilidad del 98%<sup>42</sup>. Recientemente se desarrolló el primer test serológico “COVIDAR” en colaboración con el CONICET y el Instituto Leloir, si bien no se cuenta aún con el informe técnico de su precisión diagnóstica<sup>43</sup>. La amplia disponibilidad de este test mediante su producción local permitió realizar un gran estudio de seroprevalencia en los barrios populares de la Ciudad de Buenos Aires<sup>44</sup>.

### ¿Cómo interpretar los resultados?

Más allá de la precisión diagnóstica, es importante tener en cuenta la probabilidad basal (pretest). Un individuo con alta sospecha de COVID-19 que se somete a una prueba diagnóstica y cuyo resultado es negativo tiene buenas chances de tener un *falso negativo* (y en realidad estar infectado). Inversamente, un individuo con baja sospecha de COVID-19 que se somete a una prueba diagnóstica y cuyo resultado es positivo tiene buenas chances de tener un *falso positivo* (y en realidad no estar infectado). Esa probabilidad basal dependerá de múltiples factores incluyendo la presencia de síntomas y la forma de presentación clínica, la circulación viral en la comunidad y el solapamiento con otros cuadros infecciosos similares. Como podemos ver en la figura 2, al aplicar un test de

RT-PCR en 100 individuos con alta probabilidad “pretest” (fijamos arbitrariamente 80%, por ejemplo, para personas que entran en la definición de “caso sospechoso” según la autoridad sanitaria), existe la posibilidad de clasificar inadecuadamente como “negativo” (falso negativo) a una persona con infección activa (24 personas). Es por esto que se sugiere mantener el aislamiento en aquellas personas con síntomas sugestivos de infección por SARS-CoV-2 y un resultado de RT-PCR negativo. Contrariamente, realizar test de RT-PCR en personas de muy bajo riesgo puede elevar inaceptablemente el número de falsos positivos.

Es aún más problemática la situación para el testeo de anticuerpos, debido a que existe una latencia entre la infección y la detección de la respuesta inmunitaria (Fig. 1), por lo cual un resultado negativo en el dosaje de anticuerpos arroja una proporción inaceptable de falsos negativos en los primeros días de la infección. Actualmente se comercializan tests rápidos (serológicos) que pueden ser utilizados por los usuarios sin supervisión de un profesional de salud, con lo cual un test negativo podría dar una falsa sensación de seguridad a una persona con infección activa. Un problema adicional son los falsos positivos dado que, si bien son infrecuentes por la alta especificidad de los tests serológicos y no se sabe si existe inmunidad sostenida al SARS-CoV-2, pueden indicar una falsa sensación de seguridad por haber desarrollado anticuerpos al virus, cuando en realidad no han estado infectados.

### CONCLUSIONES

Es imprescindible contar con métodos precisos para la detección de la infección por SARS-CoV-2. Si bien las manifestaciones clínicas e imagenológicas pueden ser sugestivas, no son métodos adecuados para el diagnóstico definitivo de la infección. Rápidamente se han desarrollado métodos precisos moleculares, serológicos, así como también métodos innovadores desarrollados en nuestro país. Es importante identificar las ventajas y desventajas de cada uno de ellos y también la probabilidad basal del individuo testeado para interpretar adecuadamente el resultado de cada prueba.

## REFERENCIAS

1. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395(10223):497-506.
2. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19, 11 March 2020 [Internet]. Geneva: WHO; 2020 [citado 2020 mar 15]. Disponible en: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-11-march-2020>.
3. World Health Organization. Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions [Internet]. Geneva: WHO; 2020 [citado 2020 jul 12]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/transmission-of-sars-cov-2-implications-for-infection-prevention-precautions>.
4. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) situation reports [Internet]. Geneva: WHO; 2020 [citado 2020 jul 13]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/>.
5. Argentina. Boletín Oficial de la República Argentina. Aislamiento social preventivo y obligatorio. Decreto 493/2020 [Internet]. Buenos Aires: Presidencia; 2020 mayo 24 [citado 2020 mayo 24]. Disponible en: <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/229716/20200525>.
6. Argentina. Ministerio de Salud. Nuevo coronavirus 2019: reporte diario vespertino no. 242 [internet]. Buenos Aires: el Ministerio; 2020 jul 13 [citado 2020 jul 13]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/13-07-20-reporte-vespertino-covid-19.pdf>.
7. Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Guía para el fortalecimiento de la vigilancia de la salud en el nivel local [Internet]. Buenos Aires: el Ministerio; 2013 [citado 2020 mayo 26]. Disponible en: [http://www.msal.gob.ar/images/stories/epidemiologia/pdf/guia-c2\\_vigilancia.pdf](http://www.msal.gob.ar/images/stories/epidemiologia/pdf/guia-c2_vigilancia.pdf).
8. Winichakoon P, Chaiwarith R, Liwisrisakun C, et al. Negative nasopharyngeal and oropharyngeal swabs do not rule out COVID-19. *J Clin Microbiol*. 2020; 58(5):e00297-20.
9. Organización Mundial de la Salud. Preguntas y respuestas sobre la enfermedad por coronavirus (COVID-19) [Internet]. [Ginebra]: OMS; 2020 [citado 2020 mayo 29]. Disponible en: <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/q-a-coronaviruses>.
10. Struyf T, Deeks JJ, Dinnes J, et al. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19 disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020; 7(7):CD013665.
11. Argentina. Ministerio de Salud. Laboratorio: toma de muestras [Internet]. Buenos Aires: el Ministerio; 2020 [consulta 2020 jun 19]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/laboratorio>.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Information for laboratories about Coronavirus (COVID-19) [Internet]. Atlanta, GA: CDC; 2020 [citado 2020 mayo 24]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/index.html>.
13. Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA*. 2020; 323(18):1842-1844.
14. To KK-W, Tsang OT-Y, Yip CC-Y, et al. Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. *Clin Infect Dis*. 2020; 71(15):841-843.
15. Tang YW, Schmitz JE, Persing DH, et al. Laboratory diagnosis of COVID-19 infection: current issues and challenges. *J Clin Microbiol*. 2020; 58(6):e00512-20.
16. Loeffelholz MJ, Tang YW. Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections - the state of the art. *Emerg Microbes Infect*. 2020; 9(1):747-756.
17. To KK-W, Tsang OT-Y, 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):565-574.
18. Cheng PK, Wong DA, Tong LK, et al. Viral shedding patterns of coronavirus in patients with probable severe acute respiratory syndrome. *Lancet*. 2004; 363(9422):1699-1700.
19. Miller S, Chiu C, Rodino KG, Miller MB. Point-counterpoint: should we be performing metagenomic next-generation sequencing for infectious disease diagnosis in the clinical laboratory? *J Clin Microbiol*. 2020; 58(3):e01739-19.
20. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas. Nuevos hallazgos de secuenciación de genomas virales de SARS-CoV2 realizado por científicas y científicos argentinos [Internet]. Buenos Aires: CONICET; 2020 abr 28 [citado 2020 mayo 24]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/noticias/nuevos-hallazgos-de-secuenciacion-de-genomas-virales-de-sars-cov2-realizado-por-cientificas>.
21. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020; 395(10224):565-574.
22. Patel R, Babady E, Theel ES, et al. Report from the American Society for Microbiology COVID-19 International Summit, 23 March 2020: value of diagnostic testing for SARS-CoV-2/COVID-19. *mBio*. 2020; 11(2):e00722-20.
23. Udugama B, Kadhiresan P, Kozłowski HN, et al. Diagnosing COVID-19: the disease and tools

- for detection. *ACS Nano*. 2020; 14(4):3822-3835.
24. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020; 581(7809): 465-469.
25. Bachelet VC. Do we know the diagnostic properties of the tests used in COVID-19? A rapid review of recently published literature. *Med-wave*. 2020; 20(3):e7890.
26. Zainol Rashid Z, Othman SN, Abdul Samat MN, et al. Diagnostic performance of COVID-19 serology assays. *Malays J Pathol*. 2020; 42(1):13-21.
27. Tang YW, Schmitz JE, Persing DH, et al. Laboratory diagnosis of COVID-19: current issues and challenges. *J Clin Microbiol*. 2020; 58(6):e00512-20.
28. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020 May 6. En prensa. doi:10.1001/jama.2020.8259.
29. Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, et al. Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020; 6(6):CD013652.
30. Guo L, Ren L, Yang S, et al. Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19). *Clin Infect Dis*. 2020; 71(15):778-785.
31. Caini S, Bellerba F, Corso F, et al. Meta-analysis of diagnostic performance of serological tests for SARS-CoV-2 antibodies and public health implications. *medRxiv* 20084160 [Preprint]. 2020 may 03 [citado 2020 jun 15]. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2020.05.03.20084160>.
33. SD BIOSENSOR. Standard F COVID-19 Ag FIA [Internet]. Gyeonggi-do, Corea del Sur; [2013] [citado 2020 jun 25]. Disponible en: <http://sdbiosensor.com/xen/product/7677>.
34. Dong D, Tang Z, Wang S, et al. The role of imaging in the detection and management of COVID-19: a review. *IEEE Rev Biomed Eng*. 2020 Apr 27. En prensa. doi:10.1109/RBME.2020.2990959.
35. Poortahmasebi V, Zandi M, Soltani S, et al. Clinical performance of RT-PCR and chest CT scan for Covid-19 diagnosis: a systematic review. *Adv J Emerg Med*. 2020; 4:e57.
36. Fang Y, Zhang H, Xie J, et al. Sensitivity of chest CT for COVID-19: comparison to RT-PCR. *Radiology*. 2020; 296(2):E115-E117.
37. He JL, Luo L, Luo ZD, et al. Diagnostic performance between CT and initial real-time RT-PCR for clinically suspected 2019 coronavirus disease (COVID-19) patients outside Wuhan, China. *Respir Med*. 2020; 168:105980.
38. Li Y, Xia L. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): role of chest CT in diagnosis and management. *AJR Am J Roentgenol*. 2020; 214(6):1280-1286.
39. Argentina. Ministerio de Salud. Reactivos COVID-19 [Internet]. Buenos Aires: el Ministerio; 2020 [citado 2020 mayo 23]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/noticias/reactivos-covid-19>.
40. World Health Organization. Advice on the use of point-of-care immunodiagnostic tests for COVID-19: scientific brief [Internet]. Geneva: WHO; 2020 April 8 [citado 2020 mayo 23]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/advice-on-the-use-of-point-of-care-immunodiagnostic-tests-for-covid-19>.
41. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas. Aprueban el uso de un nuevo test rápido y económico de diagnóstico molecular de COVID-19 [Internet]. Buenos Aires: CONICET; 2020 mayo 15 [citado 2020 mayo 23]. Disponible en: <https://www.conicet.gov.ar/aprueban-el-uso-de-un-nuevo-test-rapido-y-economico-de-diagnostico-molecular-de-covid-19>.
42. Laboratorio Pablo Cassará. COVID-19 neokit [Internet]. Buenos Aires: el Laboratorio; 2020 [citado 2020 jul 12]. Disponible en: <https://www.cassara.com.ar/covid.html>.
43. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas. COVIDAR IgG: investigadores argentinos logran desarrollar el primer test serológico del país para el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 [Internet]. Buenos Aires: CONICET; 2020 mayo 6 [citado 2020 ago 7]. Disponible en: [https://www.conicet.gov.ar/?post\\_type=post&p=85304](https://www.conicet.gov.ar/?post_type=post&p=85304).
44. Figar S, Pagotto V, Luna L, et al. Community-level SARS-CoV-2 seroprevalence survey in urban slum dwellers of Buenos Aires City, Argentina: a participatory research. *medRxiv* 20153858 [Preprint]. 2020 Jul 14 [citado 2020 ago 07]. Disponible en: <http://doi.org/10.1101/2020.07.14.20153858>.
45. Watson J, Whiting PF, Brush JE. Interpreting a covid-19 test result. *BMJ*. 2020; 369: m1808.