

ARTÍCULO DE REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Interpretación de pruebas diagnósticas de COVID-19

Interpretation of diagnostic tests for COVID-19

Renan Humberto Crespo Román¹

Ketty Gruschenka Velarde Dunois²

1. Médico Cirujano. Diplomado en Gestión y Administración de aula en Educación superior CEPIES. Maestría en Educación Salud Publica. Director Académico de la Carrera de Medicina Universidad Privada del Valle, subsede La Paz. rcrespor@univalle.edu; <https://orcid.org/0000-0002-6824-8251>
2. Licenciatura en Bioquímica y Farmacia. Maestría en Ciencias. Instituto Oswaldo Cruz Rio de Janeiro. Docente de Hematología carrera de Bioquímica y Farmacia, docente de Inmunología carrera de Medicina. Universidad del Valle, subsede La Paz. kvelarded@univalle.edu; <https://orcid.org/0000-0003-3658-5824>

RESUMEN

Uno de los permanentes e importantes retos en la actualidad es la correcta selección y realización de las pruebas diagnósticas de COVID – 19, su relación clínica, la evaluación con las características de transmisión y la interpretación de los resultados. Es de suma importancia determinar el posible momento de transmisión para la elección de la técnica que nos dará un resultado confiable y detectará los marcadores que permitan realizar el diagnóstico. Las pruebas pueden ser directas, que nos permiten detectar los antígenos o partículas virales; o indirectas, mismas que nos permiten la localización de inmunoglobulinas que nos proporcionarán información sobre la evolución en la que se encuentra el paciente. En una primera fase de la infección, se pueden desarrollar pruebas directas con una mejor efectividad, y en una etapa más avanzada la detección es realizada por pruebas indirectas.

Palabras clave: COVID-19. Interpretación. Pruebas diagnósticas.

ABSTRACT

Nowadays, one of the permanent and important challenges is the correct selection and performance of diagnostic tests for COVID - 19, their clinical relationship, the evaluation with the transmission characteristics and the results interpretation. It is very important to determine the possible moment of transmission for the technique's choice that will give us a reliable result and detect the markers that allow the diagnosis to be made. The tests can be direct, which allow us to detect antigens or viral particles; or indirect, which allow us to locate immunoglobulins that will provide us with information of the patient. In a first phase of the infection, direct tests can be developed with better effectiveness, and in a more advanced stage the detection is carried out by indirect tests.

Keywords: COVID-19. Diagnostic tests. Interpretation.

INTRODUCCIÓN

Mediante la presente publicación se pretende presentar los parámetros de diagnóstico de COVID -19 con el empleo de pruebas de análisis genético, y de pruebas rápidas que nos permitan una interpretación correcta de los resultados, considerando las etapas de la obtención de las muestras en relación al posible momento de infección, la sintomatología y la respuesta inmunológica que presente el paciente.

Entonces, es preciso conocer la estructura del virus; describir las características genéticas que nos permitan evaluar las regiones que son empleadas en la amplificación; relacionar la respuesta inmune en las diferentes etapas de la infección y describir los fundamentos de las técnicas y su correcta interpretación.

Por lo tanto, a través del presente artículo, se pretende evaluar los métodos propuestos para minimizar el tiempo de los reportes y su eficacia en el diagnóstico.

DESARROLLO

El COVID-19 es una enfermedad causada por el coronavirus SARS-CoV-2 que se detectó en diciembre de 2019 en la ciudad Wuhan. Provincia de Hubei, en China (1). El SARS (Síndrome Respiratorio Agudo Grave) es el estadio severo de la COVID-19 producido por un daño masivo alveolar y una falla respiratoria progresiva. El período de incubación es de 3 a 7 días, pero puede llegar a 14 días (2). Este virus pertenece a la familia *Coronaviridae*, a la subfamilia de virus *ARN orthocoronavirinae* (3).

Es un virus ARN de hebra simple, cuyo genoma es de aproximadamente 27-32 kb, que codifica proteínas no estructurales, como proteasas, helicasas y ARN polimerasas; y proteínas estructurales: de membrana (M), de envoltura (E), nucleocápside (N) y la proteína espiga (S) (Fig. 1)

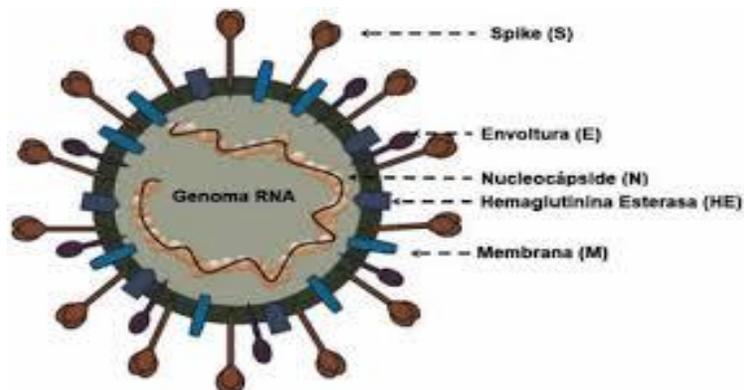


Figura 1. Imagen del virus SARS-CoV-2

https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-381X2020000300331 (septiembre 2020).

El SARS-CoV-2 utiliza la proteína espiga para infectar a las células epiteliales (células alveolares tipo II, AT2) de pulmón e intestino a través de una proteína receptora de membrana, la enzima convertidora de angiotensina 2 (Fig.2) (ACE2, por sus siglas en inglés), (4) (5).

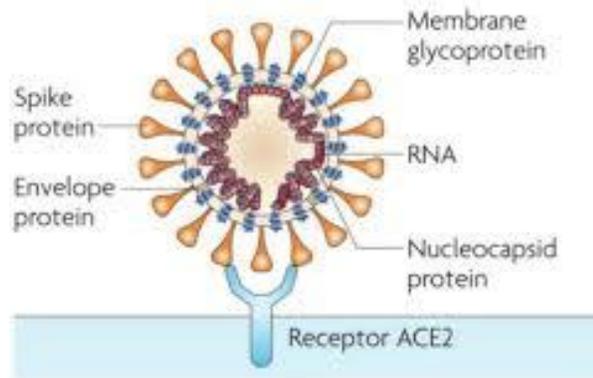


Figura 2. Ingreso del SARS-CoV-2 a la célula

https://www.aepap.org/sites/default/files/documento/archivos-adjuntos/ttos_potenciales_covid_19.pdf (mayo 2020).

Pruebas diagnósticas de laboratorio de COVID-19

El diagnóstico de SARS-CoV-2 es importante para el tratamiento y monitorización de los pacientes, aplicación de medidas de prevención, aislamiento y vigilancia epidemiológica. Existen tres tipos de pruebas para su diagnóstico:

1. Pruebas de detección de ácidos nucleicos a través de la Reacción en cadena de la Polimerasa o PCR

La prueba de la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa en (RT-PCR o qRT-PCR (cuantificada en tiempo real) en la actualidad es la técnica de referencia y de elección para el diagnóstico de COVID-19 (6), es una técnica molecular de detección y amplificación de ácidos nucleicos, es decir de material genético, ARN, del SARS-CoV-2 en muestras biológicas clínicas.

Se han obtenido resultados positivos de la RT-PCR para SARS-CoV-2 en muestras nasofaríngeas y orofaríngeas. La OMS (3) recomienda muestras nasofaríngea y orofaríngea en el mismo tubo para aumentar la carga viral.

En infecciones graves se pueden recoger muestras de vías respiratorias bajas, esputo (si hay expectoración) o de aspirado endotraqueal o bronquial y lavado broncoalveolar, en las que se puede encontrar positividad hasta al cabo de 3 semanas tras el inicio de la enfermedad con el RT-PCR. Para la precisión diagnóstica es necesario que todos los pasos del proceso de las muestras (recogida, transporte, almacenamiento y procesamiento) sean correctos.

Para la obtención de la muestra nasofaríngea, los hisopos nasofaríngeos son más estrechos y flexibles que los orofaríngeos. Las torundas deben ser de dacrón o poliéster. El hisopo se introduce en una de las fosas nasales y se desplaza por el suelo de la cavidad nasal siguiendo el tabique hasta la nasofaringe, hasta la muesca de seguridad, sin forzar si se encuentra resistencia (Fig. 3). Se gira la torunda con suavidad durante 5-10 segundos. A continuación, se debe introducir el hisopo en un medio de transporte adecuado, para virus o universal, romper el mango del hisopo por la muesca y cerrar el tapón.



Figura 3. Obtención de muestra para PCR

<https://www.ins.gov.co/Noticias/Coronavirus/Lineamientos%20para%20la%20vigilancia%20por%20Laboratorio%20de%20virus%20respiratorios%2006.03.20.pdf> (marzo 2006).

Las muestras se transportan en frío, a 4° C (3,7,8) embaladas en contenedores bajo normativa de Sustancia biológica clase B (UN3373).

La ejecución de la RT-PCR se realiza en laboratorios de microbiología clínica, necesita personal experto en microbiología molecular y medidas de bioseguridad. La muestra debe

ser en primer lugar inactivada. La PCR es una técnica utilizada para amplificar secuencias de ADN (9) (10).

Consta de dos fases: extracción y amplificación de los ácidos nucleicos (Fig. 4). El ARN es monocatenario y muy inestable por lo que primero debe transcribirse de forma inversa en ADN complementario (ADNc) utilizando una transcriptasa inversa.

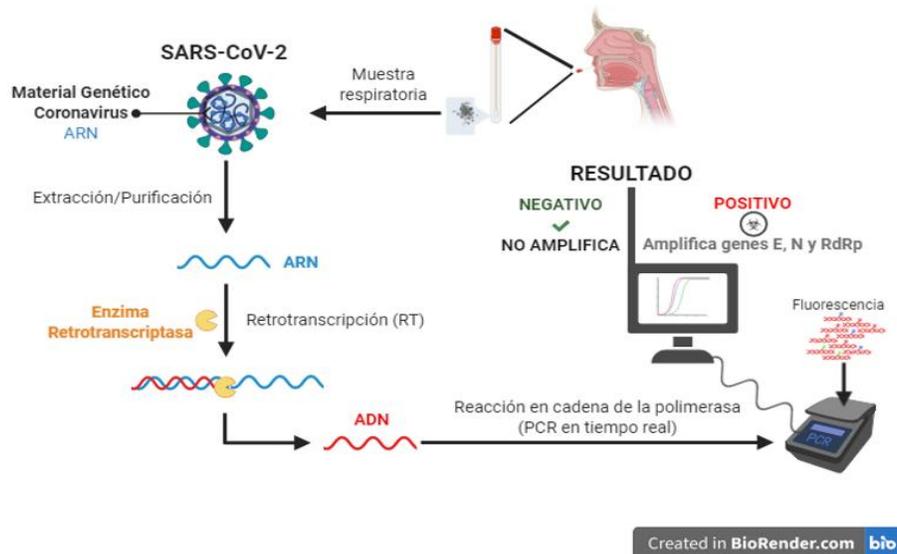


Figura 4. Reacción de la Polimerasa en Cadena

<https://theconversation.com/como-se-detecta-si-un-paciente-esta-infectado-por-coronavirus-134003> (marzo 2020).

Posteriormente, se utiliza el procedimiento de PCR convencional para amplificar el ADNc. Se utilizan secuencias cortas de ADNc, cebadores o primers, para seleccionar la parte del genoma a amplificar.

Los genes detectados de SARS-CoV-2 son el gen E recomendado por la OMS como *screening* de primera línea (11), el gen RdRp, para estudio de confirmación y el gen N para estudio adicional de confirmación. Otro gen usado es el Orf1ab (Fig. 5).

Cambios de temperatura permiten la duplicación de la secuencia del ADN que está siendo copiada, permitiendo la producción de millones de copias de la secuencia estudiada en unas

horas. Una ventaja de la PCR es que permite procesar simultáneamente un elevado número de muestras (12).

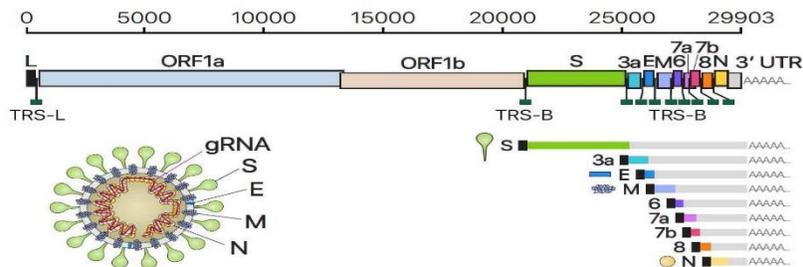


Figura 5. Genes amplificados

<https://biotechmagazineandnews.com/nuevo-mapa-genetico-del-sars-cov-2/> (abril 2020).

En el reporte de resultados del PCR puede haber falsos negativos y falsos positivos. Un único resultado negativo en una prueba de PCR, especialmente si se ha realizado a partir de una muestra de las vías respiratorias superiores, no excluye la posibilidad de una infección por SARS-CoV-2. Se recomienda repetir el muestreo, e incluso con una muestra de las vías respiratorias inferiores en caso de enfermedad grave o progresiva (3).

Posibles resultados falsos negativos por PCR pueden reportarse en una etapa inadecuada para la detección, si hay poca eliminación de virus por el paciente, escasa cantidad en la obtención o si la muestra es inadecuada o cuando no se sigue la cadena de frío. Por otro lado, posibles resultados falsos positivos pueden reportarse si hay contaminación cruzada entre muestras durante el procesamiento o confusión de muestras.

En la actualidad, se han desarrollado pruebas rápidas de PCR en diversos sistemas en menos de una hora. Algunas de estas pruebas ya tienen la aprobación de la FDA (13).

El primer test de diagnóstico rápido o *point-of-care* de rRT-PCR que ha obtenido la aprobación de la FDA es el Xpert Xpress SARS-CoV-2 (Cepheid). Utiliza muestras nasofaríngeas y ofrece resultados en 45 minutos. Aunque no es necesario enviar las muestras al laboratorio, se ejecuta en máquinas automatizadas de las que no es fácil disponer. Y tiene el inconveniente de que solo puede procesar las muestras de una en una (14).

Algunas de las pruebas rápidas de PCR en desarrollo utilizan la amplificación isotérmica mediada por bucle de transcripción inversa (RT-LAMP, del inglés *reverse transcription loop-mediated isothermal amplification*), una nueva técnica de amplificación y detección de ácidos nucleicos para el diagnóstico de agentes infecciosos (14) (15)

No requiere aislamiento de RNA y se la puede realizar en unos 30 minutos. Tiene las ventajas de funcionar a temperatura constante, ser menos compleja y precisar menos energía que la PCR convencional. Incluso están en estudio tests de diagnóstico rápido que combinan la tecnología LAMP con dispositivos de papel que pueden ser integrados con una aplicación de teléfonos inteligentes (6) (7) (8) (15).

Las pruebas podrían realizarse de manera más sencilla y barata utilizando la Amplificación Isotérmica por Lazo (LAMP). Esta técnica funciona a temperatura de 60 °C, se lleva a cabo en un solo tubo y puede proporcionar resultados fáciles de leer en 30 minutos, lo que permite realizar e interpretar las pruebas *in situ*.

2. Pruebas de detección de antígenos

Detectan la partícula viral de los coronavirus, se basan en la detección de proteínas virales específicas de SARS-CoV-2 en la muestra, como la proteína N y las subunidades S1 o S2 de la proteína espiga.

La muestra se obtiene del tracto respiratorio, generalmente de exudado nasofaríngeo u orofaríngeo, mediante un hisopo, o de esputo y se requiere una correcta recogida en el momento adecuado, como en las pruebas de PCR. Según estudios la carga viral es mayor en esputo y en nasofaringe que en orofaringe, y se ha visto que es más alta en la fase aguda de la infección (los primeros 7 días del inicio de la sintomatología). Los resultados indican baja sensibilidad por lo que en la actualidad no están aprobados (12) (13) (16) (17).

3. Pruebas de detección de anticuerpos Ig G e Ig M

Las más empleadas para el diagnóstico rápido de SARS-CoV-2 son las la inmunocromatografía, enzimoimmunoanálisis (ELISA) y la quimioluminiscencia (CLIA). Detectan la presencia de anticuerpos IgM e IgG frente al SARS-CoV-2 en una muestra de

sangre, suero o plasma. Hay pruebas que detectan los anticuerpos totales y otros que diferencian IgG o IgM o ambas en el mismo kit.

Según la Sociedad Española de Inmunología (SEI), tras la infección se generan anticuerpos de tipo IgM y aunque parece que empiezan a elevarse aproximadamente a los 5 a 7 días tras la infección, los test los detectan mejor a los 8 a 14 días. Gráfico 1. Pasados los 15 a 21 días aparecen los anticuerpos de tipo IgG (29). Pueden ser útiles para conocer si un paciente ha estado en contacto o no con el SARS-CoV-2 aunque no permite conocer en qué fase de la infección está. La detección de IgM e IgG podría usarse de forma complementaria a la PCR para una mayor sensibilidad en el diagnóstico de los pacientes tal como sugieren varios estudios (18) (19) (2).

Es importante resaltar que para diagnosticar el COVID-19 en pacientes sospechosos se debe combinar los hallazgos de la RT-PCR con datos clínicos por síntomas y signos, epidemiológicos por el riesgo de infección, radiología e imagenología torácica, ya que las alteraciones radiológicas en el COVID-19 son a veces más precoces que la positividad de la RT-PCR (20).

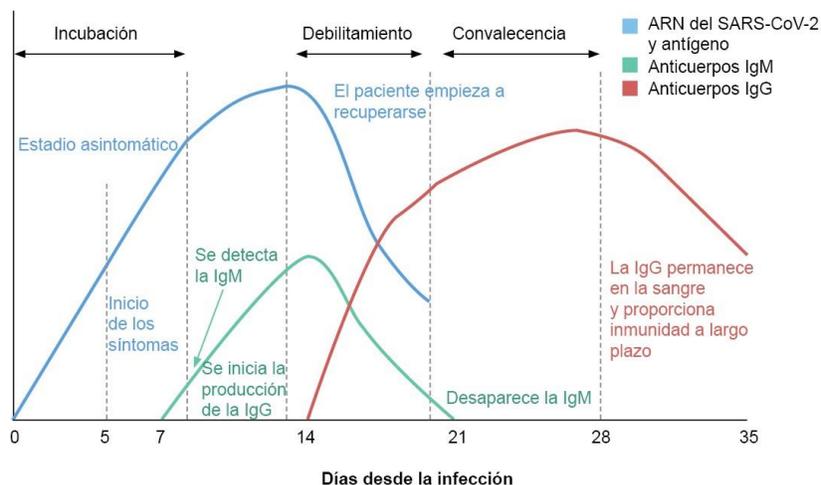


Gráfico 1. Marcadores de detección de SARS-CoV-2

https://amf-semfyc.com/web/article_ver.php?id=2628 (abril 2020).

Inmunocromatografía

Es un análisis en fase sólida para la detección rápida y diferenciada de anticuerpos IgG e IgM en sangre total, plasma o suero sanguíneo. Por lo tanto, la muestra puede ser obtenida por punción venosa o capilar del dedo del paciente, permitiendo la realización de pruebas a gran escala.

La prueba utiliza anticuerpos IgM anti-humano (línea de prueba IgM), IgG anti-humano (línea de prueba IgG) e IgG anti-conejo de cabra (línea de control C) inmovilizadas en una tira de nitrocelulosa. La almohadilla de color vino contiene oro coloidal combinado con antígenos virales, cuando se coloca la muestra seguida de buffer y, en caso de presencia de anticuerpos específicos, se unen a los conjugados formando complejos antígeno-anticuerpo que migran a través de la membrana por acción capilar presentando bandas en el área de detección (Fig. 6).



Figura 6. Principio de inmunocromatografía

<https://digibuo.uniovi.es/dspace/bitstream/handle/10651/19167/TFM%20Blanco%20Coviana.pdf;jsessionid=F42AEE06C2E143A5B3809D7BFFAC0790?sequence=3> (julio 2013).

Se recoge la muestra con el tubo capilar (o pipeta), se coloca la muestra de sangre en el casete, se añade el tampón o diluyente y se obtiene los resultados en unos 15 minutos. Hay una banda coloreada de control que debe aparecer marcada para que la determinación sea válida. Si además aparece coloreada la línea M indica positividad de IgM, si aparece la línea de IgG, positividad de IgG y si se marcan ambas líneas, positividad de IgG e IgM.

La prueba es rápida demora de 15 a 20 minutos. La interpretación de resultados de las bandas según la evolución clínica (Fig. 7).



Figura 7. Interpretación de la prueba de inmunocromatografía

<https://www.newtral.es/empieza-el-analisis-a-90-000-personas-para-saber-el-impacto-real-de-covid-19-en-estos-meses/20200427/> (abril 2020).

La prueba de ELISA

Es la técnica de ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (en inglés *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*). Es una prueba que fue diseñada 1971 por investigadores suecos y holandeses y permite la detección de diferentes antígenos y anticuerpos. Para la detección de anticuerpos se realiza la sensibilización en fase sólida en pozos de placas de poliestireno con antígenos que permiten el diagnóstico específico una vez que se ha establecido la producción de inmunoglobulinas (Fig. 8).



Figura 8. Sensibilización con Antígenos

<http://apps.sanidadanimal.info/cursos/inmunologia/ca051.htm> (2010).

La muestra empleada puede ser suero o plasma que se incuba en los pocillos para luego adicionar un conjugado constituido por una enzima y una antiglobulina que puede ser anti IgG o IgM. En caso positivo, desarrolla una coloración cuya intensidad varía con la concentración de la inmunoglobulina, la que puede ser evaluada a través de una lectura de la densidad óptica en lector de ELISA, que permite determinar la cantidad de anticuerpo relacionando la lectura de la muestra, comparando con controles positivos y negativos que nos permiten determinar un umbral de detección. El reporte se realiza en unidades como son presentadas en la (Fig. 9).

INMUNOLOGIA			
NOMBRE:	SILVIA ALEJANDRA ALARCON PRUDENCIO	FECHA DE TOMA DE MUESTRA:	30/07/2020
CÓDIGO DE LABORATORIO:	3402	MEDICO:	PERSONAL
PRUEBA	VALOR	VALORES DE REFERENCIA	
ENZIMOUNIVERSARIO PARA LA DETECCIÓN DE ANTICUERPOS CONTRA SARS - CoV - 2 - Ig G	12,6	PUNTO DE CORTE: 9 - 11 NTU	CONTROL NEGATIVO: < 9 NTU
ENZIMOUNIVERSARIO PARA LA DETECCIÓN DE ANTICUERPOS CONTRA SARS - CoV - 2 - Ig M	2,8	CONTROL POSITIVO: > 11 NTU	PUNTO DE CORTE: 9 - 11 NTU
		CONTROL NEGATIVO: < 9 NTU	CONTROL POSITIVO: > 11 NTU
LOS VALORES SUPERIORES AL CONTROL POSITIVO SE CONSIDERAN REACTIVOS. LOS VALORES INFERIORES AL CONTROL NEGATIVO SE CONSIDERAN NO REACTIVOS.			
INTERPRETACIÓN:			
El resultado es POSITIVO para la presencia de anticuerpos Ig G y NEGATIVO para la presencia de anticuerpos Ig M contra SARS - CoV - 2.			
El resultado es NEGATIVO indica que la muestra no contiene anticuerpos contra SARS - CoV - 2. Refiere que no está infectado con el virus cuando se tomó la muestra. (LOS ANTICUERPOS CONTRA EL PATÓGENO NO ESTÁN PRESENTES).			
El resultado es POSITIVO indica que la muestra contiene anticuerpos contra SARS - CoV - 2. Refiere que usted posiblemente está infectado con el virus y se debe confirmar realizando la prueba RT - PCR COVID 19. (LOS ANTICUERPOS CONTRA EL PATÓGENO ESTÁN PRESENTES).			

Figura 9. Reporte de resultado

Fuente: Elaboración propia, (julio 2020).

Quimioluminiscencia (CLIA)

Es una prueba que se basa en la presencia de una esfera magnética que fue revestida con antígeno específico que puede ser la proteína S, N o el virus entero y según el antígeno empleado puede presentarse una variación de sensibilidad y especificidad. A la esfera con el antígeno se coloca la muestra y si hay presencia de anticuerpo habrá una ligación con el mismo y se coloca un anticuerpo IgG o IgM marcado con isoluminol o luminol, se genera emisión de luz empleando peróxido de hidrógeno (Fig. 10).

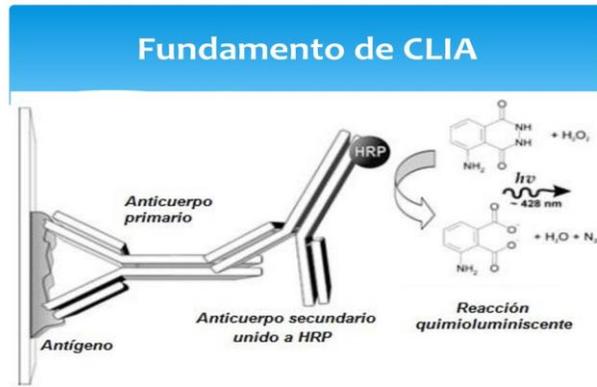


Figura10. Principio de Quimioluminiscencia

<https://slideplayer.es/slide/13633418/> (2016).

En esta técnica se realiza el reporte del resultado como se evidencia en el resultado de la Fig. 11.

Análisis	Resultado	Referencia
INFECCIOSAS		
NUEVO CORONAVIRUS (COVID-19) IGG		
Método: Inmunoanálisis Quimioluminiscente Automatizado Maglumi 1200		
IgG para SARS CoV-2	0.10 AU/mL	No reactivo:<1.0 Reactivo:>=1.0
NUEVO CORONAVIRUS (COVID-19) IGM		
Método: Inmunoanálisis Quimioluminiscente Automatizado Maglumi 1200		
IgM para SARS CoV-2	0.26 AU/mL	No reactivo:<1.0 Reactivo:>=1.0

Fig. 11 Reporte de resultado

Fuente: Elaboración propia (julio 2020).

DISCUSIÓN

La elección de la prueba diagnóstica a ser desarrollada en cada paciente depende del posible momento de infección que determinará un incremento de la carga viral transitorio, que estará en realación con la sintomatología, en el caso de presentarse y una posterior elevación de inmunoglobulinas, consecuente a la evolución característica de la infección, que es particular en cada individuo.

El periodo de incubación del SARS-CoV-2 es alrededor de 5 a 6 días (6) (11) (13) La duración de los síntomas es de alrededor de 13 a 16 días. La carga viral en nariz y faringe va ascendiendo desde el momento de la infección (inicio del periodo de incubación) hasta alrededor del 7° día y va disminuyendo a partir de ese día.

La RT-PCR puede detectar ARN viral desde unos días antes de la aparición de los síntomas, aumentando la probabilidad de positividad hasta ser máxima alrededor del 7° día y disminuyendo hasta aproximadamente el final de la segunda semana (7).

En los primeros días del periodo de incubación y tras la desaparición de los síntomas, la carga viral es baja y puede no ser detectada por PCR por estar por debajo del umbral de detección. La sensibilidad de detección es incrementada realizando pruebas directas e indirectas que permiten determinar la evolución de la infección. Un resultado negativo de PCR puede indicar ausencia de infección o carga viral indetectable.

Las pruebas serológicas se basan en la detección indirecta del virus a través de la detección de inmunoglobulinas o anticuerpos generados por el propio organismo, que proporcionan información, no solo diagnóstica sino también epidemiológica. Estas pruebas adquieren gran importancia en la detección de pacientes asintomáticos, la consecuente vigilancia y en los pacientes que no generan anticuerpos.

Las pruebas indirectas de detección de IgM e IgG que están siendo desarrolladas en nuestro país son la Inmunocromatografía, las pruebas de ELISA y la Quimioluminiscencia. La inmunocromatografía (la prueba rápida) es la más empleada por ser que reporta resultados en menor tiempo, aproximadamente 15 minutos; sin embargo, las pruebas de ELISA y de Quimioluminiscencia tienen mayor especificidad y sensibilidad, son procesadas en un tiempo aproximado de 3 horas y permiten la evaluación semicuantitativa de inmunoglobulinas. La técnica de CLIA es la que presenta menor porcentaje de resultados falsos negativos. Un resultado negativo nos revela que no hubo contacto con el virus, que aún no se sintetizaron los anticuerpos o que estos ya no están siendo sintetizados.

La interpretación comparativa de los resultados de las pruebas realizadas es detallada en la Tabla 1.

RESULTADO			SIGNIFICADO CLÍNICO
PCR	IgM	IgG	
(-)	(-)	(-)	Negativo
(+)	(-)	(-)	Fase precoz de la infección – Periodo ventana
(+)	(+)	(-)	Estadio temprano de la infección - Fase aguda
(+)	(+)	(+)	Fase establecida - Fase activa
(-)	(+)	(+)	En evolución - Confirmar PCR
(+)	(-)	(+)	Fase final de la infección
(-)	(+)	(-)	Estadio temprano - Confirmar PCR
(-)	(-)	(+)	Infección pasada

Tabla 1. Interpretación de resultados de laboratorio combinando PCR y detección de anticuerpos

Fuente: Modificada del protocolo de Junta de Castilla y León (2020).

CONCLUSIONES

Considerando las implicaciones de la infección por el SARS-CoV-2 y a través de información personal de varios grupos de la población que desarrollan actividades en diferentes rubros, se pudo determinar que muchos no se realizan la prueba por diferentes factores, como ser económicos, desconocimiento o disposición de tiempo. La falta de información y seguimiento facilitan la propagación de la infección con incremento de casos.

La consulta médica es fundamental en todo caso sospechoso para la evaluación clínica, tanto para la administración terapéutica como para las medidas de aislamiento, que actualmente son facilitadas por atención por vía virtual a disposición de la población.

La atención permite realizar la elección pertinente de exámenes de laboratorio y su correcta interpretación ya que las pruebas descritas en el presente artículo están siendo desarrolladas en nuestro país.

Es importante mencionar que los patrones de comportamiento de respuesta inmune y desarrollo clínico tienen variación en diferentes individuos, así como la progresión de la misma.

Finalmente, la relación de la interpretación de resultados con el riesgo de transmisión, aislamiento social y retorno a actividades están determinados por criterios clínicos y laboratoriales.

El tiempo de inmunidad y la probable reinfección, así como las recaídas están aún en estudio.

El patrón de respuesta inmune en la reinfección frente a diferentes patógenos nos indica un leve incremento y posterior disminución de la síntesis de IgM y una síntesis más rápida e intensa de la IgG como se presenta en el Gráf. 2. Comportamiento que podría ser deducido en una reinfección por el SARS-CoV-2. Tema de evaluación para posteriores investigaciones.

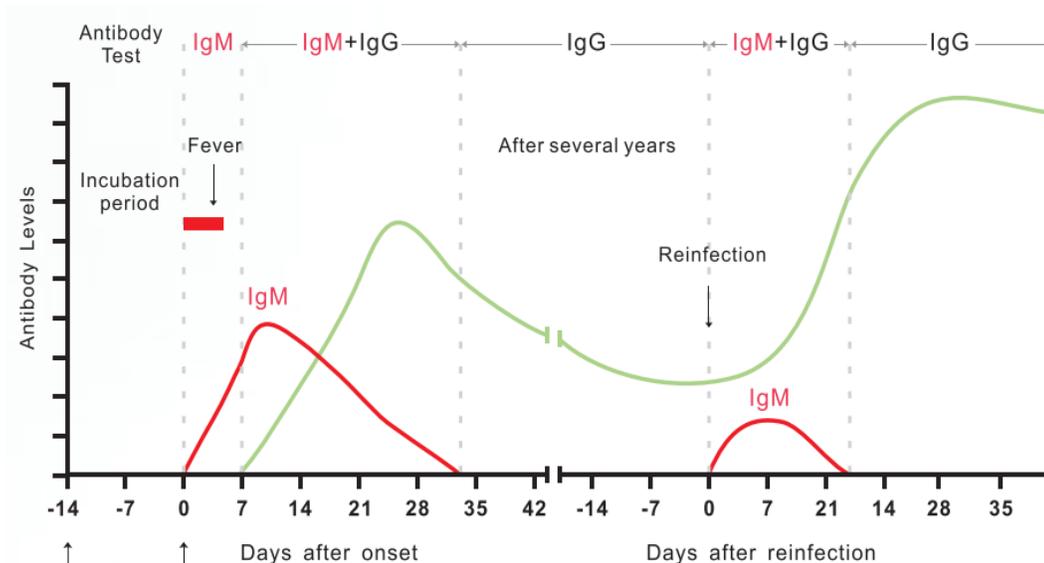


Gráfico 2. Respuesta inmune en reinfección

<https://www.biogen.es/es/content/36-kit-de-test-rapido-covid-19> (2020) .

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Forest G. Coronavirus disease named Covid-19. *BBC News* (en inglés británico). 11 de febrero de 2020. Consultado el 26 marzo 2020. Disponible en: <https://www.bbc.com/news/world-asia-china-51466362>
2. Ministerio de Salud de Bolivia. Conoce recomendaciones, síntomas y mitos sobre el coronavirus. 12 de marzo 2020. La Paz. Consultado 23 de septiembre 2020. Disponible en: <https://www.minsalud.gob.bo/3970-conoce-recomendaciones-sintomas-y-mitos-sobre-el-coronavirus>
3. World Health Organization (2020) Novel Coronavirus (2019-nCoV) technical guidance: Laboratory testing for 2019-nCoV in humans. 31 enero 2020. Consultado el 26 marzo 2020. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novelcoronavirus2019/technicalguidance/laboratory-guidance>.
4. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med.* 2020;14(2):185-192. <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0754-0>
5. Gao QY, Chen YX, Fang JY. 2019 Novel coronavirus infection and gastrointestinal tract. *J Dig Dis.* 2020;21(3):125-126. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12851>
6. Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases. Interim guidance. 19 March 2020. Consultado el 31 de marzo de 2020. Disponible en: <https://www.who.int/publications-detail/laboratorytesting-for-2019-novel-coronavirus-in-suspected-human-cases-20200117>.
7. Interim Guidelines for Collecting, Handling, and Testing Clinical Specimens from Persons for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Consultado el 28 Marzo 2020. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/lab/guidelines-clinical-specimens.html>.
8. Guidance on regulations for the transport of infectious substances 2019–2020. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2019. Consultado el 28 marzo 2020. Disponible en: <https://www.who.int/ihr/publications/WHOWHE-CPI-2019.20/en/>.

9. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DKW, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill.* 2020;25(3):2000045.

<https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045>.

10. Chu DKW, Pan Y, Cheng SMS, Hui KPY, Krishnan P, Liu Y, Ng DYM, Wan CKC, Yang P, Wang Q, Peiris M, & Poon LLM. Molecular Diagnosis of a Novel Coronavirus (2019-nCoV) Causing an Outbreak of Pneumonia. *Clinical Chemistry*, 2020; 555: 549–555.

<https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa029>

11. Lippi G., Simundic A-M. & Plebani, M. Potential preanalytical and analytical vulnerabilities in the laboratory diagnosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(7):1070-1076. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0285>

12. Recomendaciones institucionales. Documento de posicionamiento de la SEIMC sobre el diagnóstico microbiológico de Covid-19. Consultado el 26 marzo 2020. Disponible en:

<https://seimc.org/contenidos/documentoscientificos/recomendaciones/seimc-rc-2020->

[Posicionamiento SEIMC diagnostico microbiologico COVID19.pdf](https://seimc.org/contenidos/documentoscientificos/recomendaciones/seimc-rc-2020-Posicionamiento_SEIMC_diagnostico_microbiologico_COVID19.pdf).

13. Jason Chin-Huat YAP, Ian Yi Han ANG, Sharon Hui Xuan TAN, Jacinta I-Pei CHEN, Ruth Frances LEWIS, Qian YANG, Rowena Kah Sin YAP, Bob Xian Yi NG, Hao Yi TAN (2020-02-27). COVID-19 Science Report: Diagnostics. ScholarBank@NUS Repository.

<https://doi.org/10.25540/e3y2-aqye>

14. Nguyen T., Duong Bang D., & Wolff A. 2019 Novel Coronavirus Disease (COVID-19): Paving the Road for Rapid Detection and Point-of-Care Diagnostics. *Micromachines*, 2020;

11(3): 1–7. <https://doi.org/10.3390/mi11030306>

15. Yang T, Wang Y-C, Shen C-F, Cheng C-M. Point-of-Care RNA-Based Diagnostic Device for COVID-19. *Diagnostics*, 2020; 10 (3): 165.

<https://doi.org/10.3390/DIAGNOSTICS10030165>

16. SEIMC. Reflexiones de SEIMC sobre el uso de la detección de antígenos y anticuerpos para diagnóstico de COVID-19. 30 marzo 2020. Consultado el 9 abril 2020. Disponible en:

<https://seimc.org/contenidos/noticias/2020/seimc-nt-2020->

[Reflexiones deteccion Ag y AC COVID-19.pdf](https://seimc.org/contenidos/noticias/2020/seimc-nt-2020-Reflexiones_deteccion_Ag_y_AC_COVID-19.pdf)

17. World Health Organization. Advice on the use of point-of-care immunodiagnostic tests for COVID-19. Scientific brief. 8 abril 2020. Consultado el 9 abril 2020. Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/sb-2020-1-pocimmunodiagnosics-2020-04-08-e.pdf?sfvrsn=4c26ac39_2.

18. Zhao J. et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. Zhao J, Yuan Q, Wang H, et al. Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients With Novel Coronavirus Disease 2019. Clin Infect Dis. 2020;71(16):2027-2034. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa344>

19. Zhang W, Du RH, Li B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. Emerg Microbes Infect. 2020;9(1):386–389. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1729071>

20. Onoda M. & Martínez Chamorro MJ. Grupo de Patología Infecciosa de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. Abril de 2020. Pruebas diagnósticas de laboratorio de COVID-19. Disponible en: <https://aepap.org/grupos/grupo-de-Patologiainfecciosa/contenido/documentos-delgpi>

Fuentes de financiamiento: Esta investigación fue financiada con fondos de los autores.

Declaración de conflicto de intereses: Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de interés.

Copyright (c) 2021. Renan Humberto Crespo Román¹; Ketty Gruschenka Velarde Dunois²



Este texto está protegido por una licencia [Creative Commons 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Usted es libre para Compartir —copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato— y Adaptar el documento —remezclar, transformar y crear a partir del material— para cualquier propósito, incluso para fines comerciales, siempre que cumpla la condición de:

Atribución: Usted debe dar crédito a la obra original de manera adecuada, proporcionar un enlace a la licencia, e indicar si se han realizado cambios. Puede hacerlo en cualquier forma razonable, pero no de forma tal que sugiera que tiene el apoyo del licenciante o lo recibe por el uso que hace de la obra.

[Resumendelicencia](#) - [Textocompletodelalicencia](#)