

Análisis de pruebas rápidas y moleculares a SARS-CoV-2 en pacientes con COVID-19 leve

Analysis of rapid and molecular SARS-CoV-2 tests in patients with mild COVID-19

Stalin Tello-Vera¹ <https://orcid.org/0000-0002-3687-8072>

Virgilio E Failoc-Rojas^{2,3*} <https://orcid.org/0000-0003-2992-9342>

¹EsSalud, Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo, Laboratorio de Biología Molecular y Citometría de Flujo. Chiclayo, Perú.

²Universidad San Ignacio de Loyola, Unidad de Investigación para la Generación y Síntesis de Evidencias en Salud. Lima, Perú.

³Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación, EsSalud. Lima, Perú.

*Autor para la correspondencia: virgiliofr@gmail.com

RESUMEN

Introducción: Con la RT-PCR se detecta el ARN viral del nuevo coronavirus durante las primeras tres semanas de infección. Las pruebas inmunológicas detectan inmunoglobulinas (Ig) IgM e IgG contra SARS-CoV-2, que suelen aparecer a partir de la segunda semana de infección.

Objetivo: describir los resultados de RT-PCR en pacientes ambulatorios y hospitalizados con dos o más resultados de IgM por inmunocromatografía, sin detección de IgG+ con COVID-19.

Métodos: Se seleccionaron pacientes ambulatorios y hospitalizados con dos o más resultados de anticuerpos IgM anti SARS-CoV-2, sin evidencia de IgG positiva. Se evaluó un total de 42 personas, 19 de ellos eran profesionales de salud (ambulatorios) y 23 hospitalizados.

Resultados: Solo siete personas dieron positivo a la prueba RT-PCR para SARS-CoV-2. De los que presentaron síntomas, solo 2/11 dieron positivo a la prueba molecular, similar a los asintomáticos que dieron positivo a la prueba molecular (5/21). De los pacientes inmunodeprimidos, tres pacientes presentaron un resultado de RT-PCR positivo (dos eran pacientes oncológicos y uno con VIH); de los pacientes que dieron RT-PCR negativo, seis pacientes eran oncológicos, dos tenían diabetes.

Conclusiones: La detección por RT-PCR para SARS-CoV-2, en pacientes inmunocomprometidos debería hacerse independientemente de la presencia de anticuerpos, o de los síntomas, pues ellos no se beneficiarán de las pruebas

rápidas por el mal diagnóstico de estas. La presencia de IgM anti SARS-CoV-2 positiva o RT-PCR positiva no debe interpretarse como infección activa en el paciente, dos pruebas de esta índole con una diferencia mayor de 7 días, suelen coincidir con el tiempo en que el virus pierde viabilidad; para determinar infección activa se debe valorar otros patrones como respuesta clínica y de laboratorio.

Palabras clave: SARS-CoV-2; COVID-19; hospitalizado; infección.

ABSTRACT

Introduction: With real-time polymerase chain reaction (RT-PCR), the viral RNA of the new coronavirus is detected within the first three weeks of infection. Immunological tests detect IgM and IgG immunoglobulins against SARS-CoV-2, which usually appear since the second week of infection.

Objective: To describe the results of RT-PCR in outpatients and hospitalized patients with two or more IgM results by immunochromatography, without detection of IgG+ and with COVID-19.

Methods: Outpatients and hospitalized patients with two or more anti-SARS-CoV-2 IgM antibody results were selected, with no evidence of positive IgG. A total of 42 people were evaluated, nineteen of them were health professionals (outpatients) and 23 were hospitalized patients.

Results: Only seven people tested positive for SARS-CoV-2 by RT-PCR. Of those with symptoms, only two, out of eleven, tested positive for the molecular test, a results similar to that of asymptomatic patients who tested positive for the molecular test (five out of 21). Of the immunosuppressed patients, three patients had a positive RT-PCR result (two were cancer patients and one was HIV-positive). Of the patients who were negative by RT-PCR, six patients were cancer patients and two had diabetes.

Conclusions: SARS-CoV-2 detection by RT-PCR in immunocompromised patients should be done regardless of the presence of antibodies or symptoms, since they will not benefit from rapid tests due to their misdiagnosis. The presence of positive anti-SARS-CoV-2 IgM or positive RT-PCR should not be interpreted as an active infection in the patient; two tests of this nature with a difference greater than seven days usually coincide with the time in which the virus loses viability. To determine active infection, other patterns such as clinical and laboratory response should be assessed.

Keywords: SARS-CoV-2; COVID-19: hospitalized patient; infection.

Recibido: 01/11/20

Aceptado: 11/01/21

Introducción

El 31 de diciembre de 2019 se notificó inicialmente a la Organización Mundial de la Salud (OMS) un brote de enfermedad respiratoria de causa desconocida en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China.⁽¹⁾ Las autoridades chinas identificaron un nuevo coronavirus (2019-nCoV), que posteriormente el Comité Internacional para la Taxonomía de Virus renombró como SARS-CoV-2.⁽²⁾

Con la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa (RT-PCR) se detecta el ARN viral del nuevo coronavirus y durante las primeras tres semanas de infección es útil para el diagnóstico, por lo que es la prueba de referencia recomendada por la OMS.⁽³⁾ Las pruebas inmunológicas detectan inmunoglobulinas (Ig) IgM e IgG contra SARS-CoV-2, que suelen aparecer a partir de la segunda semana de infección.⁽⁴⁾

Actualmente, la fisiopatología y evolución clínica de esta enfermedad han sido estudiadas, sin embargo, existen controversias respecto a la interpretación de las pruebas diagnósticas sobre todo a la condición de infección activa, según los resultados de las pruebas rápidas, o de las pruebas moleculares con RT-PCR. Muchos profesionales de salud consideran que una IgM+ es motivo de una infección activa de esta enfermedad, lo que conlleva a gastos y terapias innecesarias. Por lo expuesto, el objetivo del presente artículo es describir los resultados de RT-PCR en pacientes ambulatorios y hospitalizados con dos o más resultados de IgM por inmunocromatografía, sin detección de IgG+ con COVID-19.

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo con pacientes ambulatorios y hospitalizados del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo, ubicado en Lambayeque (norte del Perú), hospital referencial nivel III del Seguro Social del Perú.

Se seleccionaron pacientes ambulatorios y hospitalizados con dos o más resultados de anticuerpos IgM anti SARS-CoV-2, sin evidencia de IgG positiva, por la técnica de inmunocromatografía, independientemente de sus síntomas o resultados de pruebas rápidas, evaluándose los resultados de RT-PCR para SARS-CoV-2, ambos durante el periodo de abril a junio de 2020.

La muestra utilizada para describir los pacientes fue el hisopado nasofaríngeo y la técnica empleada fue el RT-PCR; la muestra colectada se analizó a través de la plataforma automatizada *GeneXpert*, que evalúa dos dianas de ácidos nucleicos del SARS-CoV-2, gen E y gen N2.⁽³⁾ Para evaluar los anticuerpos, por inmunocromatografía, se utilizó la prueba de marca *Rapid Diagnostic Test*, en la cual al paciente se le hizo una punción en el dedo con una lanceta descartable recolectando la sangre con una pipeta, se agregaron 10 µL de sangre capilar al casete y posteriormente dos gotas de *buffer*; finalmente se leyeron los resultados a los 15 min.

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes que cumplieron con los criterios de selección, se recolectó información sociodemográfica (edad, sexo, profesión), así como información clínica (comorbilidades, síntomas) y se registraron los resultados y fechas de los exámenes correspondientes.

No se accedió a datos personales de la población, cada historia clínica tenía un código, por lo que la recolección de información fue anónima. El comité científico del Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo aprobó la realización de este estudio.

Resultados

Se evaluó un total de 42 personas, 19 de ellos eran profesionales de salud (ambulatorios) y 23 de ellos hospitalizados. La edad de los pacientes fue superior en hospitalizados que en profesionales de salud. Hubo 31 pacientes asintomáticos, en los que la distribución de profesionales de salud y hospitalizados fue similar, excepto en el grupo sintomáticos, pues se presentó más frecuente en hospitalizados. Hubo 11 pacientes inmunodeprimidos (ocho pacientes oncológicos, dos con diabetes mellitus, uno con VIH). Todos los profesionales de salud dieron positivo a la prueba rápida, mientras que solo tres pacientes hospitalizados dieron negativo a la prueba rápida; estos tres pacientes dieron positivo a la prueba molecular. Por el contrario, ningún profesional de salud dio positivo a la RT-PCR, mientras que solo 7/23 pacientes hospitalizados dieron positivo a la prueba rápida (Tabla 1).

Tabla 1 - Características de pacientes evaluados

Características	Profesionales de la salud	Hospitalizados	Total
N	19	23	42
Edad*	48 (36 a 61)	60 (33 a 72)	55 (36 a 66)
Sexo			
Masculino	9	12	21
Femenino	10	11	21
Síntomas			
Sí	3	8	11
No	16	15	31
Inmunodeprimido			
Sí	0	11	11
No	19	12	12
Resultado prueba rápida			
Positivo	19	20	39
Negativo	0	3	3
Resultado prueba molecular			
Positivo	0	7	7
Negativo	19	16	35

*Mediana y rango intercuartílico.

Solo siete personas dieron positivo a la prueba RT-PCR para SARS-CoV-2. El rango de edad fue similar. De los que presentaron síntomas, solo 2/11 dieron positivo a la prueba molecular, similar a los asintomáticos que dieron positivo a la prueba molecular (5/21). De los pacientes inmunodeprimidos, tres pacientes presentaron un resultado de RT-PCR positivo (dos eran pacientes oncológicos y uno con VIH); de los pacientes que dieron RT-PCR negativo, seis pacientes eran oncológicos, dos tenían diabetes. Asimismo, de los pacientes inmunocomprometidos, 10 dieron positivo a alguna prueba rápida, solo un paciente oncológico dio negativo. Solo hubo cuatro pacientes que dieron positivo a la prueba rápida y prueba molecular, sin embargo, tres pacientes que dieron positivo a prueba molecular dieron negativo a prueba rápida (Tabla 2).

Tabla 2 - Resultados de pruebas serológicas en comparación con prueba molecular en pacientes evaluados

Características	Prueba molecular SARS-CoV-2	
	Positivo n (%)	Negativo n (%)
N	7 (16,7)	35 (83,3)
Edad*	52 (33 a 60)	55 (36 a 67)
Sexo		
Masculino	2 (9,5)	19 (90,5)
Femenino	5 (23,8)	16 (76,2)
Síntomas		
Sí	2 (18,2)	9 (81,8)
No	5 (16,1)	26 (83,9)
Inmunodeprimido		
Sí	3 (27,3)	8 (72,7)
No	4 (12,9)	27 (87,1)
Resultado prueba rápida		
Positiva	4 (10,26)	35 (89,7)
Negativo	3 (100)	0 (0)
Prueba rápida según tiempo de enfermedad		
Primera semana		
IgM+	4 (20)	33 (80)
Negativo	3 (60)	2 (40)
Segunda semana		
IgM+ e IgG+	0 (0)	5 (100)
IgM+	0 (0)	9 (100)
Negativo	0 (0)	2 (100)
Tercera semana		
IgM+ e IgG+	0 (0)	1 (100)
IgM+	0 (0)	9 (100)
Negativo	0 (0)	0 (0)

*Mediana y rango intercuartílico.

Discusión

La interpretación de los resultados moleculares y de anticuerpos frente a SARS-CoV-2 puede resultar desafiante, más aun en pacientes asintomáticos o leves, en quienes no siempre es posible determinar el tiempo de evolución de la enfermedad.

Los pacientes ambulatorios del presente estudio fueron examinados mediante la técnica de inmunocromatografía, prueba rápida que permite la detección de anticuerpos en 10 a 15 min, cuya sensibilidad informada para la detección de IgM durante los primeros 7 días es de 11,1 % (2,9-30,3), de 78,6 % (58,5-91,0) para el día 8 a 14, y 74,2 % (55,1-87,5) para los días posteriores. La sensibilidad informada para la detección de IgG mediante la referida técnica y en los mismos periodos es de 3,7 % (0,2-20,9), 57,1 % (37,4-75,0) y 96,8 % (81,5-99,8), respectivamente.⁽⁵⁾ La baja sensibilidad de esta prueba durante la primera semana de inicio de síntomas, en casos leves, o durante la primera semana después del periodo de incubación, en casos asintomáticos, ha sido refrendada por múltiples autores.⁽⁶⁾ En contraste, la detección de ARN viral disminuye de 66,7 % (58,0-87,0) si se colecta la muestra los primeros 7 días posincubación, hasta 45,5 % (25-45) durante los días 15 a 39;⁽⁶⁾ y es relevante indicar, que si bien es posible detectar ARN viral luego de la primera semana de enfermedad, la viabilidad viral, y por ende la capacidad infectante, no suelen persistir más de 8 a 10 días en casos leves.^(6,7) Estos hallazgos explican claramente que en casos leves o asintomáticos resulta poco probable detectar ARN viral en pacientes con dos a más resultados de IgM positivo anti SARS-CoV-2, más aun en pacientes con intervalos de dos a más semanas entre el primer y último resultados, como los casos descritos; por lo que la persistencia de IgM anti SARS-CoV-2 no debe interpretarse como persistencia de la capacidad infectante del paciente. Sin embargo, una limitación de este estudio es que no se realiza una evaluación diagnóstica por el limitado tamaño de muestra, por lo que queda la posibilidad de poder ampliarlo en futuras investigaciones.

Se requiere un análisis del contexto de diagnóstico de un paciente hospitalizado, como los casos descritos, cuya mayoría estuvo representada por pacientes oncológicos, de los cuales solo 27 % presentó anticuerpos anti SARS-CoV-2; esto al parecer puede estar en relación con la menor frecuencia de seroconversión del paciente oncológico, al día 15 de iniciado los síntomas, explicado por los antecedentes de quimioterapia o cirugías mayores a que son sometidos estos pacientes.⁽⁸⁾ Este aspecto es de suma relevancia puesto que en el contexto actual de la pandemia por COVID-19, es necesario evaluar molecularmente al paciente oncológico, independientemente de la presencia de anticuerpos y de sus síntomas, pues la evolución clínica en ellos suele ser peor que en pacientes no oncológicos.⁽⁹⁾ Es oportuno esperar un tiempo apropiado, como mínimo 8 a 10 días,^(7,9) que suele permanecer viable el virus en casos leves, antes de iniciar un tratamiento complejo como la quimioterapia o cirugía mayor.

Conclusiones

La detección por RT-PCR para SARS-CoV-2 en pacientes inmunocomprometidos debería hacerse independientemente de la presencia de anticuerpos, o de los síntomas, pues ellos no se beneficiarán de las pruebas rápidas por el mal diagnóstico de estas pruebas.

La presencia de IgM anti SARS-CoV-2 positiva o RT-PCR positiva no debe interpretarse como infección activa en el paciente, dos pruebas de esta índole con una diferencia mayor de 7 días, suelen coincidir con el tiempo en que el virus pierde viabilidad; para determinar infección activa se debe valorar otros patrones como respuesta clínica y de laboratorio.

Referencias bibliográficas

1. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 Updates. 2020. [acceso: 02/02/2020]. Disponible en : <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>
2. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol* 2020;5:536-44. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>
3. Pan American Health Organization. Laboratory Guidelines for the Detection and Diagnosis of COVID-19 Virus Infection - PAHO/WHO. 2020. [acceso: 16/10/2020]. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52458/PAHOIMSPHECOVID-19200038_eng.pdf
4. Qu J, Wu C, Li X, Zhang G, Jiang Z, Li X, et al. Profile of Immunoglobulin G and IgM Antibodies Against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2020 Oct 15 [acceso: 16/10/2020];71(16):2255-8. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa489>
5. Pan Y, Li X, Yang G, Fan J, Tang Y, Zhao J, et al. Serological immunochromatographic approach in diagnosis with SARS-CoV-2 infected COVID-19 patients. *J Infect*. 2020;81(1):e28-e32. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.051>
6. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020;71(16):2027-34. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa344>
7. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020;323(22):2249-51. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8259>
8. Solodky ML, Galvez C, Russias B, Detourbet P, N'Guyen-Bonin V, Herr AL, et al. Lower detection rates of SARS-CoV-2 antibodies in cancer patients versus health care workers after symptomatic COVID-19. *Ann Oncol*. 2020 Aug;31(8):1087-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.04.475>
9. Tahmasebi S, Khosh E, Esmaeilzadeh A. The outlook for diagnostic purposes of the 2019-novel coronavirus disease. *J Cell Physiol*. 2020 May [acceso: 25/09/2020];235(12):9211-29. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7283732/>

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses para el desarrollo de la investigación.

Contribuciones de los autores

Stalin Tello-Vera: Concepción de la idea, elaboración del protocolo, recolección de datos, redacción y aprobación del manuscrito final.

Virgilio E Failoc-Rojas: Elaboración del protocolo, recolección de datos, análisis estadístico, redacción y aprobación del manuscrito final.