

## Diagnóstico de COVID-19 en el primer nivel de atención médica: pruebas diagnósticas

### *Diagnosis of COVID-19 at the Primary Care Level: Diagnostic Tests*

Héctor O. Rivera Villegas,\* Rodrigo A. Estrada León,\*\* Xcaret Mata Aguilera,\*\* Diego Pineda Martínez,\*\* Juan J. Mazón Ramírez\*\*

#### **Resumen**

La enfermedad causada por el nuevo coronavirus (SARS-CoV-2) ha afectado a prácticamente todo el mundo desde su reporte en diciembre de 2019, en la ciudad de Wuhan, China. En la mayoría de los casos, la enfermedad tendrá una presentación de sintomatología de leve a moderada; en los casos de presentación grave, es necesaria una atención y monitorización hospitalaria cercana con tratamiento de soporte. Debido a la ausencia de tratamiento dirigido específico o vacunas con efectividad comprobada, la única herramienta disponible para reducir la transmisión del SARS-CoV-2 es la identificación oportuna y aislamiento de las personas con la infección, así como de las personas asintomáticas con antecedente de contacto estrecho con un caso confirmado. Las pruebas disponibles actualmente consisten en la detección de secuencia de ácidos nucleicos mediante la prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR), serologías y detección de antígenos virales. La prueba estándar para el diagnóstico de la COVID-19 es la RT-PCR. La sensibilidad y especificidad de la prueba varía de acuerdo con el momento en que se toma la muestra respecto al inicio de los síntomas. La muestra nasofaríngea tiene una mayor sensibilidad. Una correcta interpretación de las pruebas depende del contexto del paciente, de la etapa de la enfermedad en que se encuentre y de las variantes preanalíticas. La información continúa actualizándose por lo que es fundamental mantenerse a la vanguardia ante las nuevas pruebas diagnósticas y manejo de la COVID-19.

**Palabras clave:** SARS-CoV-2, COVID-19, diagnóstico, RT-PCR, serología

Recibido: 14/09/2020  
Aceptado: 09/10/2020

\*Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".

\*\*Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México.

Sugerencia de citación: Rivera-Villegas HO, Estrada-León RA, Mata-Aguilera X, Pineda-Martínez D, Mazón-Ramírez JJ. Diagnóstico de COVID-19 en el primer nivel de atención médica: pruebas diagnósticas. *Aten. Fam.* 2020;27(número especial)COVID-19:13-17. <http://dx.doi.org/10.22201/fm.14058871p.2020.0.77311>

Correspondencia:  
Héctor O. Rivera Villegas  
hector.rivera1992@gmail.com

### Summary

The disease caused by the new coronavirus (SARS-CoV-2) has affected virtually everyone since its first report in the city of Wuhan, China, in December 2019. In most cases, the disease will have a mild to moderate symptomatology; in cases of severe symptomatology, hospital care and monitoring with supportive treatment is necessary. Due to the absence of specific directed treatment or vaccines with proven effectiveness, a tool of great impact to reduce the transmission of SARS-CoV-2 is a timely identification and isolation of the infected people, as well as of the asymptomatic people with antecedent of close contact with a confirmed case. The tests currently available consist of nucleic acid sequence detection using the Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) test, serology and viral antigen detection. The standard test for the COVID-19 diagnosis is the RT-PCR. The sensitivity and specificity of the test varies according to the time the sample is taken with respect to the beginning of symptoms. The nasopharyngeal sample has a higher sensitivity. A correct interpretation of the tests depends on the context of the patient, the stage of the disease in which it is found and the pre-analytical variants. The updated information continues so it is essential to stay ahead of new diagnostic tests and the management of COVID-19.

**Keywords:** SARS-CoV-2; COVID-19; Diagnostic; RT-PCR; Serology

### Introducción

La enfermedad causada por el SARS-CoV-2 ha afectado a prácticamente todo el mundo desde su descubrimiento y reporte en diciembre de 2019, en la

ciudad Wuhan, Provincia de Hubei, China; dicho virus es el séptimo que se conoce de la familia de los coronavirus que infecta a los humanos.<sup>1-3</sup> Desde el inicio de la pandemia y la aparición de los primeros casos en México se adoptaron diversas medidas para controlar la enfermedad. Una de ellas ha sido la realización de pruebas diagnósticas con el fin de confirmar los casos sospechosos y brindar atención médica oportuna y de calidad. En la mayoría de los casos, la enfermedad tendrá una presentación de sintomatología de leve a moderada, en la cual está indicado el aislamiento y tratamiento sintomático. En los casos graves, es necesario una atención y monitorización hospitalaria cercana con tratamiento de soporte.<sup>4,5</sup> Si bien existen múltiples indicaciones para realizar pruebas diagnósticas para SARS-CoV-2 en la población, el objetivo primario es reducir la transmisión de la enfermedad

(ver tabla 1). Debido a la ausencia de tratamiento dirigido específico contra el SARS-CoV-2 o vacunas con efectividad comprobada, la única herramienta disponible para reducir su transmisión es la identificación oportuna y el aislamiento de las personas con infección, así como de las personas asintomáticas con antecedente de contacto estrecho con un caso confirmado.

### ¿A quién realizarle una prueba para SARS-CoV-2?

Tomando en cuenta la etapa en la que se encuentra la pandemia causada por el SARS-CoV-2, México se encuentra con una transmisión comunitaria activa, por lo que es importante identificar oportunamente a los pacientes a los cuales se debe realizar una prueba para confirmar la presencia de la COVID-19.

La probabilidad de que un paciente en particular presente la infección por

**Tabla 1. Principales indicaciones para la realización de pruebas para detección de SARS-CoV-2<sup>5</sup>**

Búsqueda de pacientes asintomáticos
Monitorización de contactos
Vigilancia epidemiológica
Diagnóstico de infección activa (COVID-19)
Documentar infección previa

**Tabla 2. Síntomas sugestivos de COVID-19<sup>6</sup>**

Fiebre (98.6%)	Disnea (31.2%)
Fatiga (69.6%)	Diarrea (10.1%)
Tos seca (59.4%)	Cefalea (6.5%)
Anorexia (39.9%)	Mialgias (34.8%)

SARS-CoV-2 está relacionada directamente con el nivel de transmisión activa en la comunidad o el contacto con pacientes confirmados. Por lo tanto, mientras exista transmisión comunitaria, la realización de una prueba diagnóstica de SARS-CoV-2 se debe de considerar de manera inicial en todo paciente con fiebre o síntomas respiratorios, como tos o disnea, de reciente aparición o en aquellos con infección de vías aéreas inferiores grave sin una causa identificada.<sup>6,7</sup>

Es esencial conocer el cuadro clínico y la frecuencia de los síntomas ocasionados por la COVID-19 (ver tabla 2). Si bien no existen características clínicas específicas que ayuden a distinguir de manera confiable dicha infección de las ocasionadas por otros virus respiratorios, existen algunas características clínicas que incrementan la probabilidad de que se trate de COVID-19 tales como la aparición de disnea varios días después del inicio de la fiebre, hipoxemia asintomática y anosmia.<sup>8</sup> A su vez, es importante considerar que existen grupos de susceptibilidad de contagio, tales como los cuidadores primarios de personas con la infección documentada y trabajadores de la salud.

A pesar de la amplia extensión de la COVID-19, la mayoría de médicos y hospitales en el territorio nacional se enfrentan a una disponibilidad limitada de pruebas diagnósticas que dificulta la aplicación de estas a la población en general. Por lo tanto, en ocasiones es necesario priorizar la aplicación de dichas pruebas a ciertos grupos de la población, entre estos se encuentran:

Pacientes con alto riesgo de desarrollar un curso grave de la enfermedad (obesidad, diabetes mellitus, cáncer, enfermedad cardiovascular establecida,

enfermedad renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), edad mayor de 60 años e inmunosupresión), con el propósito de identificar de manera temprana a aquellos que requieran de vigilancia intrahospitalaria y soporte respiratorio

Pacientes con insuficiencia respiratoria sin etiología establecida, con el objetivo de establecer medidas que optimicen la atención médica, como es el aislamiento y el uso de equipo de protección personal

Aquellos individuos que son fundamentales para la respuesta ante la pandemia (trabajadores de la salud)

Actualmente, el muestreo a personas asintomáticas sin antecedente de un contacto estrecho con la infección suele reservarse para fines de investigación o de vigilancia epidemiológica.<sup>9,10</sup>

### **¿Qué pruebas realizar?**

Existen diversos métodos de laboratorio disponibles para establecer el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 los cuales se encuentran en pleno desarrollo e implementación, con resultados variables, por lo que es importante tener ciertas consideraciones al momento de solicitarlos e interpretarlos. De manera general, las pruebas disponibles actualmente consisten en la detección de ácidos nucleicos (RT-PCR), serologías y detección de antígenos virales.<sup>5,11,12</sup>

### **Detección de ácidos nucleicos**

La prueba estándar para el diagnóstico de la COVID-19 es la RT-PCR la cual es una técnica molecular de detección y amplificación de secuencias de ácidos nucleicos (ARN del SARS-CoV-2). Se han obtenido resultados positivos de la RT-PCR en distintas muestras biológicas clínicas como muestras respiratorias,

de orina, heces y sangre; sin embargo, la muestra nasofaríngea es la que mejor rendimiento diagnóstico presenta, por lo que continúa siendo la que se realiza de forma estándar por lo que se considera de elección para realizar el diagnóstico. La muestra nasofaríngea tiene una mayor sensibilidad (63%) comparada con las muestras faríngeas (32%).<sup>13,14</sup>

Es importante recalcar que la sensibilidad y especificidad de la prueba varía de acuerdo con el momento en que se toma la muestra respecto al inicio de los síntomas. Se estima una sensibilidad de 36% cuatro días posteriores a la exposición, 62% el día de inicio de los síntomas y 80% al tercer día de inicio de los síntomas.<sup>12</sup> Los factores que pueden llevar a un falso negativo son una toma de muestra inadecuada, una toma de muestra tardía respecto al inicio de los síntomas o una recolección deficiente. Por lo que se debe seguir el protocolo establecido para la realización de la prueba al pie de la letra. Ante una sospecha clínica alta, una prueba PCR negativa no descarta la presencia de infección activa, por lo que la decisión respecto al tratamiento y vigilancia de los pacientes no debe estar determinada únicamente por el resultado de la prueba.

### **Serología**

La infección por COVID-19 también se puede identificar de forma indirecta midiendo la respuesta inmune del huésped ante la infección por el SARS-CoV-2. La evidencia serológica más temprana son los anticuerpos IgM contra el virus; estos suelen aparecer entre la tercer y cuarta semana del inicio de los síntomas, seguidos por la aparición de anticuerpos IgG específicos. La utilidad de realizar estas pruebas consiste en identificar a los pacientes que presentaron con anterioridad

la infección. En los casos en los que existe una presentación tardía o prolongada de los síntomas es posible identificar a los pacientes con infección activa mediante la detección de anticuerpos IgM, generalmente a partir de los nueve días del inicio de los síntomas. Por lo tanto, las pruebas de serología no se recomiendan como diagnóstico para la fase aguda sintomática de la infección o durante los primeros catorce días del inicio de los síntomas, puesto que podrían arrojar resultados falsos negativos. La sensibilidad y especificidad de este tipo de pruebas es muy variable dependiendo del tipo de ensayo y laboratorio en el que se realice. Se desconoce si dichos anticuerpos confieren inmunidad frente a infecciones recurrentes por SARS-CoV-2. A su vez, se ha observado un descenso progresivo en los títulos de IgG con el paso del tiempo, lo cual limita aún más la utilidad de la prueba a largo plazo.<sup>12,15</sup>

Existen pruebas en sangre capilar (pruebas rápidas) de detección de anticuerpos las cuales tienen la ventaja de disminuir el tiempo entre la toma de muestra y el resultado (minutos), así como disminuir la exposición del perso-

nal de salud que realiza dichas pruebas. Aún no existe suficiente evidencia para comparar la sensibilidad o especificidad de la prueba en sangre capilar con las pruebas hechas en sangre venosa.<sup>16-18</sup>

### Detección de antígenos virales

Existen también pruebas basadas en inmunoensayos que detectan antígenos virales en secreciones de vías respiratorias, las cuales consisten en muestras nasales o salivales que contienen fragmentos virales del SARS-CoV-2. Dichas pruebas pronto se encontrarán disponibles en el ámbito médico.<sup>19</sup> A pesar de que la prueba de detección de antígenos tiene una sensibilidad menor comparada con la prueba de ácidos nucleicos, su gran importancia radica en que la aplicación suele ser más sencilla, barata y con un resultado casi inmediato (quince minutos), por lo que permite un diagnóstico rápido y temprano de la infección, particularmente cuando la replicación viral se encuentra en su máximo nivel. De esta forma, permite identificar y aislar de forma oportuna y rápida a pacientes con infección activa o que se encuentran en entornos de alto riesgo de propagación.<sup>12</sup>

En caso de presentar una prueba positiva de antígenos virales se deberá realizar una prueba confirmatoria de RT-PCR para SARS-CoV-2 a fin de establecer un diagnóstico definitivo. A su vez, en caso de encontrarse ante una prueba negativa de antígenos virales, pero con una alta sospecha clínica de COVID-19 siempre es necesario realizar una prueba de confirmación mediante RT-PCR. Es importante recalcar que la información con respecto a las pruebas basadas en antígeno continúa siendo limitada y está en constante evolución.<sup>20-22</sup>

Las pruebas diagnósticas complementarias son importantes para tener un panorama más amplio respecto a la interpretación de resultados, a fin de tener una mayor certeza respecto a procesos de infección (ver tabla 3).

### Conclusiones

La identificación, tratamiento y aislamiento oportuno del paciente infectado por el SARS-CoV-2 permite reducir la transmisión del virus. La prueba estándar para realizar el diagnóstico ante una sospecha clínica alta es la RT-PCR. Las pruebas de detección de antígenos son una opción prometedora para la detección oportuna de casos activos, dado su bajo costo y rápido resultado. La detección de anticuerpos o pruebas rápidas de serología no son útiles para realizar el diagnóstico de infección aguda y su función radica en identificar una infección previa. Una correcta interpretación de las pruebas depende del contexto del paciente, de la etapa de la enfermedad en que se encuentre y de las variantes preanalíticas. La información continúa actualizándose por lo que es fundamental mantenerse a la vanguardia ante las nuevas pruebas diagnósticas y manejo de la COVID-19.

**Tabla 3. Interpretación de los resultados ante sospecha clínica de COVID-19 con base en la RT-PCR y la serología**

PCR	IgM	IgG	Interpretación
-	-	+	Sin infección. Tomar en cuenta las manifestaciones clínicas y el contexto de la toma de muestra
+	-	-	Infección en fase aguda (< 2 Semanas)
+	+	-	Infección en fase temprana (> 2 Semanas)
+	+	+	Infección en fase tardía (>2 Semanas)
-	+	-	Probable Infección aguda, repetir PCR
-	-	+	Infección previa

## Referencias

1. Hui DS, I Azhar E, Madani TA, Ntoumi F, Kock R, Dar O, Ippolito G, Mchugh TD, Memish ZA, Drosten C, Zumla A, Petersen E. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health - The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Int J Infect Dis.* 2020;91:264-266.
2. Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. *J Med Virol.* 2020;92(4):401-402.
3. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus Infections—More Than Just the Common Cold. *JAMA.* 2020;323(8):707-708.
4. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2020;NEJMoa2021436.
5. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507-13.
6. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061.
7. Symptoms of Coronavirus | CDC [Internet]. [Citado 2020 Oct 08]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html>
8. Tostmann A, Bradley J, Bousema T, Yiek WK, Holwerda M, Bleeker-Rovers C, et al. Strong associations and moderate predictive value of early symptoms for SARS-CoV-2 test positivity among healthcare workers, the Netherlands. *Euro Surveill.* 2020 Apr;25(16):2000508.
9. Testing strategies [Internet]. [Citado 2020 Oct 08]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/surveillance/testing-strategies>
10. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-62.
11. Cheng MP, Papenburg J, Desjardins M, Kanjilal S, Quach C, Libman M, Dittrich S, Yansouni CP. Diagnostic Testing for Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus 2: A Narrative Review. *Ann Intern Med.* 2020;172(11):726-734.
12. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA.* 2020;323(22):2249.
13. Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases [Internet]. [Citado 2020 Oct 08]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/laboratory-testing-for-2019-novel-coronavirus-in-suspected-human-cases-20200117>
14. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, Tan W. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA.* 2020;323(18):1843-1844.
15. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of COVID-19: Serologic Testing [Internet]. [Citado 2020 Oct 08]. Disponible en: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-serology/>
16. Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Spijker R, Taylor-Phillips S, et al; Cochrane COVID-19 Diagnostic Test Accuracy Group. Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;6(6).
17. Interim Guidelines for COVID-19 Antibody Testing | CDC [Internet]. [Citado 2020 Oct 08]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antibody-tests-guidelines.html>
18. Prazuck T, Colin M, Giachè S, Gubavu C, Seve A, Rzepecki V, et al. Evaluation of performance of two SARS-CoV-2 Rapid IgM-IgG combined antibody tests on capillary whole blood samples from the fingertip. *PLoS One.* 2020;15(9):e0237694.
19. Mina MJ, Parker R, Larremore DB. Rethinking Covid-19 Test Sensitivity - A Strategy for Containment. *N Engl J Med.* 2020;20:1-3.
20. Sample for COVID-19 Testing. [Internet]. [Citado 2020 Oct 08]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/downloads/community/COVID-19-anterior-self-swab-testing-center.pdf>
21. Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro Surveill.* 2020;25(10):2000180.
22. Using Antigen Tests | CDC [Internet]. [Citado 2020 Oct 08]. Disponible en: [https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antigen-tests-guidelines.html#anchor\\_1597521649237](https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antigen-tests-guidelines.html#anchor_1597521649237)