

Diagnóstico Clínico y Pruebas Diagnósticas

Clinical Diagnosis and Diagnostic Tests

Dr. Édgar Samuel Vanegas Rodríguez

Medicina interna e Infectología de adultos.

Médico adscrito al Laboratorio de Infectología del Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Gerardo Ibarra Ibarra.

Miembro del Sistema Nacional de Investigadores

Calzada México Xochimilco 289. Colonia Arenal de Guadalupe. Tlalpan, Ciudad de México, México. C.P 14389

Teléfonos: +52 559991000 extensión: 14801

samuel_vanegas@yahoo.com

Resumen

Se debe considerar la probabilidad de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en pacientes con anosmia, fiebre y/o síntomas respiratorios. Los médicos deben ser conscientes de la probabilidad de COVID-19 en individuos con enfermedades respiratorias graves cuando no se puede identificar ninguna otra etiología. La prueba de diagnóstico inicial preferida es la prueba de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT), con un ensayo de reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa (RT-PCR), para detectar ARN del SARS-CoV-2 a partir de muestras del tracto respiratorio superior. La detección de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 en la sangre puede ayudar a identificar a los pacientes que previamente tuvieron la enfermedad, pero deben utilizarse con precaución por el bajo valor predictivo positivo y la correlación incierta de inmunidad.

Palabras clave: Coronavirus. COVID-19. NAAT. RT-PCR. Serología.

Abstract

The chance of coronavirus disease 2019 (COVID-19) should be considered in patients with anosmia, fever and/or respiratory tract symptoms. Physicians should be aware of the probability of COVID-19 in individuals with severe respiratory illness when no other etiology can be identified. The preferred initial diagnostic test is the nucleic acid amplification testing (NAAT), with a reverse-transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) assay, to detect SARS-CoV-2 RNA from samples of the upper respiratory tract. The detection of antibodies to SARS-CoV-2 in the blood can help identify patients who previously had the disease but should be used with caution because the potential for low positive predictive value and uncertain correlation of immunity.

Key words: Coronavirus. COVID-19. NAAT. RT-PCR. Serology.

Características clínicas

El período de incubación de COVID-19 ocurre en los 14 días posteriores a la exposición, y la mayoría de los casos aproximadamente de 4 a 5 días después de esta. La mediana fue de 4 días⁽¹⁾. En 181 casos confirmados y con exposición identificable, se estimó que los síntomas se desarrollarían en el 2.5% de las personas en 2 días y en el 97.5% de las personas infectadas en 11 días⁽²⁾.

El espectro de infección sintomática varía de leve a crítico; aunque existen las categorías de asintomáticos o presintomáticos. La mayoría de las infecciones no son graves⁽³⁾, pero entre los pacientes hospitalizados, la proporción de enfermedad severa es mayor⁽⁴⁾. La enfermedad grave puede ocurrir en personas sanas de cualquier edad, pero ocurre predominantemente en adultos de edad avanzada y/o con comorbilidades subyacentes (tabla 1):⁽⁵⁾

| Enfermedad cardiovascular | Diabetes Mellitus |
|--|----------------------------------|
| Hipertensión | Enfermedad pulmonar preexistente |
| Cáncer (tumores hematológicos, cáncer de pulmón y enfermedad metastásica) | Enfermedad renal crónica |
| Obesidad (IMC \geq 30) | Tabaquismo |
| Inmunosupresión (Historia de trasplante; uso de biológicos: inhibidores TNE, de interleucinas o anticélulas B; infección por VIH con CD4 < 200 células/microL) | Enfermedades hepáticas crónicas |

Tabla 1. Comorbilidades relacionadas a enfermedad severa

En 355 muertes por COVID-19, el número medio de comorbilidades preexistentes fue de 2.7, y solo 3 pacientes no tenían afección subyacente. La combinación de edad avanzada más comorbilidades, aumenta la frecuencia de gravedad.

Las infecciones asintomáticas son contagiosas y han sido bien documentadas⁽⁶⁾. Se desconoce su frecuencia precisa, pero varios estudios realizados en diversos entornos sugieren que son comunes, entre el 40% al 45% de las infecciones por SARS-CoV-2⁽⁶⁾.

Esta es una enfermedad descendente y la neumonía

parece ser la manifestación grave más frecuente de infección, caracterizada por fiebre, tos, disnea e infiltrados bilaterales en las imágenes de tórax^(1;6).

La tabla 2 muestra los síntomas más comunes, que ayudan al diagnóstico en la primera impresión. No hay características específicas que puedan distinguir de manera confiable COVID-19 de otras infecciones respiratorias virales, aunque el desarrollo rápido de disnea después del inicio de los síntomas iniciales es sugestivo.

| | | |
|-----------------------|-----------------------------|---------------------------|
| Fiebre | Tos seca | Disnea |
| Anosmia | Disgeusia | Dolor de garganta |
| Mialgias o artralgias | Escalofríos | Cefalea |
| Rinorrea | Náuseas / vómitos / diarrea | Fatiga |
| Confusión | Dolor torácico | Conjuntivitis / urticaria |

Tabla 2. Síntomas más comunes de la COVID-19

Las características clínicas más comunes al inicio de la enfermedad en pacientes hospitalizados son⁽²⁾ (Tabla 3):

| | |
|-------------------------------|-----|
| Fiebre | 99% |
| Fatiga | 70% |
| Tos seca | 59% |
| Anorexia | 40% |
| Mialgias | 35% |
| Disnea | 31% |
| Producción de esputo o flemas | 27% |
| Síntomas gastrointestinales | 18% |

Tabla 3. Características clínicas más comunes en hospitalizados

La fiebre no es un hallazgo universal y es de bajo grado en pacientes con enfermedad leve. En un estudio, se notificó fiebre en casi todos los pacientes, pero aproximadamente el 20% tenía fiebre de muy bajo grado (<38 °C)⁽⁶⁾. En 1099 pacientes de Wuhan y otras áreas de China, la fiebre (definida como una temperatura axilar >37.5 °C) estaba presente en sólo el 44 % al ingreso, pero finalmente se observó en el 89% durante la hospitalización⁽¹⁾.

Los trastornos del olfato y el gusto también se han descrito como síntomas comunes en pacientes con COVID-19⁽⁷⁾. Se han informado síntomas gastrointestinales (p. Ej., náuseas y diarrea); y en algunos pacientes, pueden ser la queja de presentación⁽³⁾. Otros han incluido dolor de cabeza, dolor de garganta y rinorrea⁽¹⁾. La conjuntivitis también se ha descrito.

Los hallazgos dermatológicos en pacientes con COVID-19 descritos son erupciones maculopapulares, urticariales, vesiculares y livedo reticularis transitorio

⁽⁸⁾. También se han descrito nódulos de color púrpura rojizo en los dedos.

Los hallazgos de laboratorio comunes entre los pacientes hospitalizados con COVID-19 incluyen linfopenia, niveles elevados de aminotransaminasas, lactato deshidrogenasa y marcadores inflamatorios (p. ej., Ferritina, proteína C reactiva y velocidad de sedimentación globular)^(1;2). Las radiografías de tórax pueden ser normales en la enfermedad temprana o leve. Los hallazgos radiográficos anormales más comunes fueron la consolidación y las opacidades en vidrio esmerilado, con distribuciones bilaterales, periféricas y de la zona pulmonar inferior; la afectación pulmonar puede aumentar con el transcurso de la enfermedad, con un pico de gravedad a los 10 a 12 días después del inicio de los síntomas. Algunas características de laboratorio también se han asociado con peores resultados (tabla 4). Estos incluyen⁽⁹⁾:

| | |
|---|---|
| Linfopenia (< 800 cel/microL) | Dímero D elevado (> 1 mcg/mL) |
| Enzimas hepáticas elevadas | Tiempo elevado de protrombina (PT) |
| Elevación de la lactato deshidrogenasa (LDH) (>245 unidades/L) | Troponina elevada (>2 veces limite superior normal) |
| Proteína C reactiva (PCR) (>100 mg/L) | Creatina fosfoquinasa (CPK) > 2 veces el limite superior normal |
| Lesión renal aguda | Ferritina >500 mcg/L |

Tabla 4. Características de laboratorio asociadas a enfermedad severa

Aunque la TAC de tórax puede ser más sensible que la radiografía de tórax y algunos hallazgos de esta pueden ser característicos de COVID-19, ningún hallazgo puede descartar por completo la enfermedad. El Colegio Americano de Radiología (ACR) recomienda no usar la TAC de tórax para la detección o el diagnóstico de COVID-19 y sugiere reservarla para pacientes hospitalizados cuando sea necesario para el tratamiento. La TAC con mayor frecuencia muestra opacificaciones en vidrio esmerilado con o sin consolidaciones, lo que es compatible con una neumonía viral. Las series de casos han sugerido que las anomalías de la TAC de tórax tienen mayor probabilidad de ser bilaterales, tener una distribución periférica e involucrar los lóbulos inferiores.

En 1014 pacientes en Wuhan que se sometieron tanto a pruebas de RT-PCR como a TAC de tórax para evaluar COVID-19, una TAC “positiva” para COVID-19 (según lo determinado por consenso de dos radiólogos) tenía una sensibilidad de 97%, utilizando las pruebas de PCR como referencia; sin embargo, la especificidad fue sólo del 25%. Al igual que con las radiografías de tórax, la TAC de tórax puede ser normal poco después del inicio de los síntomas, y es más probable que se desarrollen anomalías durante el curso de la enfermedad ⁽¹⁰⁾.

La posibilidad de COVID-19 debe considerarse en pacientes con fiebre de nueva aparición y/o síntomas respiratorios. También considerarse en pacientes con enfermedad grave del tracto respiratorio inferior sin ninguna causa aparente. Otros síntomas a tomar en cuenta para el diagnóstico incluyen mialgias, diarrea y alteraciones olfativas o gustativas. También hay que integrar el contexto epidemiológico, el cual puede completar la impresión diagnóstica, así si reside o ha viajado en los últimos 14 días a un lugar donde hay transmisión comunitaria del SARS-CoV-2; es decir, un gran número de casos que no pueden vincularse a cadenas de transmisión específicas; o ha tenido contacto cercano con un caso confirmado o sospechoso de COVID-19 en los 14 días anteriores, incluso a través del trabajo en entornos de atención médica (el contacto cercano incluye estar dentro de aproximadamente 2 metros de la persona con COVID-19 durante 15 o más minutos sin usar equipo de protección personal [EPP] o si hubo contacto directo con secreciones infecciosas de un paciente infectado y sin

usar adecuadamente el EPP, aumenta la sospecha diagnóstica.

Si es posible, todos los pacientes sintomáticos con sospecha de infección deben someterse a pruebas; el diagnóstico no puede hacerse definitivamente sin pruebas microbiológicas. Sin embargo, la capacidad limitada puede impedir la evaluación de todos los pacientes con sospecha de COVID-19. Se han sugerido grupos prioritarios a los que debe hacerse la prueba: pacientes hospitalizados (especialmente pacientes críticamente enfermos con enfermedad respiratoria inexplicable) e individuos sintomáticos que son trabajadores de atención médica o personal de primeros auxilios, trabajan o residen en entornos de convivencia colectiva o tienen factores de riesgo de enfermedad grave ⁽¹¹⁾.

La prueba a pacientes asintomáticos también puede ser importante para la salud pública o para el control de infecciones, por ejemplo, en entornos congregados donde se han identificado casos de COVID-19, antes de los procedimientos quirúrgicos urgentes y antes de los procedimientos de generación de aerosoles urgentes si el EPP o los suministros son limitados y en pacientes hospitalizados en lugares donde la prevalencia es alta. También se recomienda la prueba para pacientes inmunocomprometidos asintomáticos que requieren hospitalización y para individuos asintomáticos antes de recibir terapia inmunosupresora. En muchos casos, debido a la disponibilidad limitada de pruebas, el diagnóstico de COVID-19 se realiza presuntamente en base a una presentación clínica compatible, en el contexto de un riesgo de exposición, cuando no es evidente otra causa de los síntomas.

Diagnóstico microbiológico

El diagnóstico de COVID-19 se realiza mediante la detección directa del ARN del SARS-CoV-2 mediante pruebas de amplificación de ácido nucleico (NAAT), principalmente la reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa (RT-PCR) ⁽¹¹⁾. Varios ensayos de RT-PCR se utilizan en todo el mundo; diferentes ensayos amplifican y detectan diferentes regiones del genoma del SARS-CoV-2. La mayoría apunta a dos o más genes, incluidos los genes de nucleocápside (N), envoltura (E) y espigas (S), y regiones en el primer marco de lectura abierto, incluido el gen de ARN polimerasa dependiente de

ARN (RdRp).

Estas pruebas tienen diferentes características de rendimiento y tiempos de resultado (que van desde 15 minutos a varias horas) y requieren diferentes tipos de muestras.

Las muestras de las vías respiratorias superiores son las muestras primarias para la NAAT. Se recomienda la recolección de una o varias de las siguientes muestras: hisopado nasofaríngeo, orofaríngeo o ambas recolectadas por un profesional de la salud; hisopado nasal de ambas fosas nasales anteriores, recolectada por un profesional de la salud o por el paciente en el sitio de atención o en el hogar ⁽¹²⁾ y/o lavado/aspirado nasal o nasofaríngeo, recogido por un profesional de la salud. Sin embargo, existe incertidumbre con respecto a la muestra óptima del tracto respiratorio superior. Se sugiere muestras nasofaríngeas, en lugar de orofaríngeas (o saliva) debido a los datos limitados que sugieren una menor sensibilidad de las últimas y la falta de datos sobre la precisión de las muestras de saliva. La toma en ambos sitios anatómicos puede incrementar el rendimiento diagnóstico de la prueba. Las muestras del tracto respiratorio inferior también son una opción para la prueba; Se sugiere en pacientes hospitalizados que tienen una prueba negativa inicial, pero para quienes persiste la sospecha de infección por SARS-CoV-2. Para las muestras del tracto respiratorio inferior, se debe recolectar esputo de pacientes con tos productiva o aspirado traqueal o lavado broncoalveolar de pacientes intubados. No se recomienda la inducción de esputo.

Los datos que comparan la precisión de las pruebas de varios sitios son limitados, pero sugieren que la sensibilidad de la prueba puede variar según el tipo de muestra. Las muestras del tracto respiratorio inferior pueden tener cargas virales más altas y es más probable que den resultados positivos que las muestras del tracto respiratorio superior, aunque esto depende del estadio de la enfermedad ⁽¹²⁾.

Una NAAT positiva para SARS-CoV-2 generalmente confirma el diagnóstico de COVID-19. Sin embargo, las pruebas falsas negativas de muestras de las vías respiratorias superiores han sido bien documentadas. Si la prueba inicial es negativa pero la sospecha de COVID-19 permanece y es importante para determinar el manejo o el control de la infección, se sugiere repetir la prueba, esto puede realizarse a las 24 o 48 horas. Si esto no influirá en el tratamiento y se trata de una forma leve, lo importante es el aislamiento del paciente y sus contactos estrechos ⁽¹³⁾.

En muchos casos, debido a la disponibilidad limitada de pruebas, el diagnóstico de COVID-19 se realiza presuntamente en base a una presentación clínica compatible, en el contexto de riesgo epidemiológico. Particularmente para pacientes hospitalizados que

tienen una NAAT negativa de SARS-CoV-2, los hallazgos característicos de laboratorio o de imágenes pueden respaldar aún más el diagnóstico clínico de COVID-19 y ser razones para mantener las precauciones de control de infección. Sin embargo, también se debe hacer un adecuado diagnóstico diferencial.

La precisión y los valores predictivos de la RT-PCR no se han evaluado sistemáticamente, y la sensibilidad de la prueba probablemente depende del ensayo preciso, el tipo de muestra obtenida, la calidad de esta y la duración de la enfermedad al momento de la prueba.

La probabilidad de una prueba positiva también puede variar según la duración de la enfermedad. En un análisis que evaluó el rendimiento de RT-PCR por tiempo desde el inicio de los síntomas o la exposición, las tasas estimadas de resultados falsos negativos fueron del 100% el día de la exposición, el 38% el día 5 (estimado como primer día de síntomas), 20% en el día 8 y 66% en el día 21 ⁽¹⁴⁾.

Las pruebas serológicas detectan anticuerpos contra el SARS-CoV-2 en la sangre, y las que han sido validadas adecuadamente pueden ayudar a identificar a los pacientes que han tenido COVID-19. Las pruebas serológicas también pueden identificar algunos pacientes con infección actual (particularmente aquellos que se presentan más adelante en el curso de la enfermedad; según los CDC, entre 9 y 14 días después del inicio de la enfermedad), pero es menos probable que sean reactivos en los primeros días a semanas de infección y, por lo tanto, pueden tener menos utilidad para el diagnóstico en el contexto agudo ⁽¹⁵⁾. Además, los resultados individuales deben interpretarse con cautela en entornos de baja seroprevalencia, en los que incluso las pruebas serológicas que tienen una alta especificidad todavía tienen un valor predictivo positivo bajo (es decir, una prueba positiva puede ser tan probable que refleje un falso positivo como un verdadero positivo) ⁽¹⁶⁾.

Estas son pruebas de anticuerpos de unión que detectan los antígenos de SARS-CoV-2 e incluyen pruebas que pueden realizarse en el punto de atención y pruebas que requieren equipos especializados y personal de laboratorio capacitado. La FDA destaca que las pruebas serológicas no deben usarse como la única prueba para diagnosticar o excluir la infección activa por SARS-CoV-2. La sensibilidad y la especificidad de muchas de estas pruebas serológicas son inciertas; los CDC recomiendan reservar estas pruebas para individuos con una alta probabilidad previa a la prueba de haber tenido infección. No se recomiendan las pruebas de anticuerpos a base de IgA.

Los anticuerpos detectables generalmente tardan varios días o semanas en desarrollarse. En un estudio de 173 pacientes con COVID-19, la mediana del

tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la detección de anticuerpos (con un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas [ELISA]) que detecta anticuerpos contra el dominio de unión al receptor de la proteína espiga fue de 12 días para IgM y 14 días para IgG. En la primera semana desde el inicio de los síntomas, menos del 40% tenía anticuerpos detectables; para el día 15, IgM e IgG fueron detectables en 94% y 80%, respectivamente.

La detección serológica a gran escala con pruebas validadas puede proporcionar una mejor medida de la actividad de la enfermedad (al identificar a las personas que no fueron diagnosticadas por PCR o que pudieron haber tenido una infección asintomática o subclínica) y también identificar a las personas que pueden tener inmunidad a la infección; correlatos serológicos de inmunidad protectora, sin embargo, no se han definido.

Referencias

1. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382: 1708.
2. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020.
3. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395:497.
4. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* 2020.
5. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395:1054.
6. Oran DP, Topol EJ. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection: A Narrative Review. *Ann Intern Med* 2020.
7. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, et al. Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study. *Clin Infect Dis* 2020.
8. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34:e212.
9. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395:1054.
10. Shi H, Han X, Jiang N, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2020; 20:425.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Evaluating and Testing Persons for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/hcp/clinical-criteria.html> (Accessed on March 25, 2020).
12. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Guidelines for Collecting, Handling, and Testing Clinical Specimens from Persons Under Investigation (PUIs) for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/lab/guidelines-clinical-specimens.html> (Accessed on April 30, 2020).
13. Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA* 2020.
14. Kucirka LM, Lauer SA, Laeyendecker O, et al. Variation in False-Negative Rate of Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction-Based SARS-CoV-2 Tests by Time Since Exposure. *Ann Intern Med* 2020.
15. Zhao J, Yuan Q, Wang H, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis* 2020. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Guidelines for COVID-19 Antibody Testing in Clinical and Public Health Settings https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antibody-tests-guidelines.html?deliveryName=USCDC_2067-DM29085 (Accessed on May 26, 2020).

Platsul-A®

Sulfadiazina de Plata - Vitamina A - Lidocaína

De primera elección en todo tipo de quemaduras, heridas y úlceras



Aerosol

Crema

Gasas

Gasa en rollo

www.soubeiranchobet.com.ar

