

# **INTERPRETACIÓN DE LAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS FRENTE A SARS-CoV-2**



## **COORDINACIÓN:**

**Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias.  
Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación.**

## **COLABORACIÓN**

**Sociedad española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**

### **Detección del RNA viral, transmisibilidad y generación de anticuerpos**

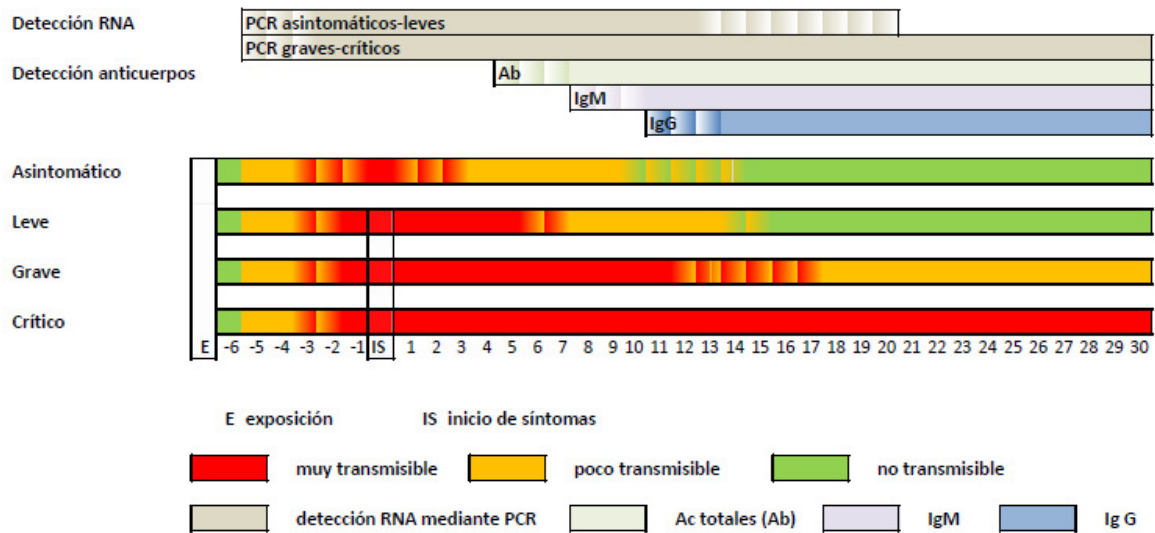
Mediante la técnica de RT-PCR se ha observado que los infectados presentan en su mayoría una alta carga viral (entre  $10^4$  y  $10^8$  copias de genoma/ml por muestra nasofaríngea o de saliva) durante los primeros días de iniciar la sintomatología y probablemente durante la fase presindrómica. En pacientes que tienen un curso leve de infección, el pico de la carga viral en muestras nasales y orofaríngeas ocurre durante los primeros 5-6 días tras el inicio de síntomas y prácticamente desaparece al día 10. Si bien en algunos pacientes se detecta virus más allá del día 10, la carga viral es del orden de 100-1.000 veces menor, lo cual sugeriría una baja capacidad de transmisión en estos días (1-4). Además, a partir del día 6º post inicio de síntomas, se ha podido demostrar la ausencia de virus infectivo (no se detecta crecimiento del virus en cultivos) con cargas virales por debajo de  $10^5$  copias por torunda. Esto parece indicar, que en personas con síntomas leves, más allá de la primera semana tras el inicio de síntomas, la probabilidad de transmitir la infección a otros sería muy baja, incluso cuando el virus aún es detectable mediante PCR (4), asociado probablemente con la aparición de la respuesta inmunitaria. En personas con un curso clínico más grave la carga viral es de hasta 60 veces mayor que las que tienen un curso más leve (5) y además, la excreción viral puede ser más duradera. En 191 personas que requirieron hospitalización la duración mediana de excreción viral fue de 20 días (rango intercuartílico: 17-24) hasta un máximo de 37 días en los curados y fue detectable hasta el final en los que fallecieron (6). Se puede concluir que de acuerdo con la evidencia existente, la transmisión de la infección ocurriría fundamentalmente en los casos leves en la primera semana de la presentación de los síntomas, desde 1-2 días antes hasta 5-6 días después. En los casos más graves esta transmisión sería más intensa y más duradera (Figura 1).

Se han publicado ya antes de ser incluidos en revistas científicas, varios trabajos que describen la respuesta inmune en humanos. Diversas técnicas serológicas que utilizan como antígenos virales la nucleoproteína, la proteína S, o el dominio de unión al receptor de la proteína, han demostrado su utilidad en series de casos, en las que detectan anticuerpos totales (Ab), IgM e IgG, con una sensibilidad creciente en el curso de la infección, que es mayor del 90% a la segunda semana tras el inicio de los síntomas. Además se ha observado que durante los primeros 7 días tras inicio de síntomas la PCR es positiva en el 100% de los pacientes y se va negativizando según pasan los días, de manera que el porcentaje de positivos era del 90% entre los días 8-14 y del 70% entre los días 15 y 29 tras inicio de síntomas (2-5,7).

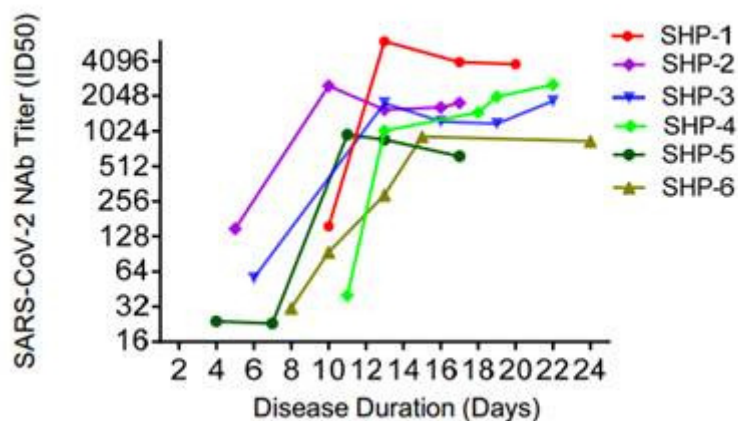
Existen evidencias publicadas en relación a la generación de anticuerpos neutralizantes en modelos animales (6, 7,8). En línea con estos resultados se ha determinado también la presencia de anticuerpos neutralizantes en pacientes de los que se tomaron muestras de suero obtenidas en días consecutivos (10). En total eran 6 pacientes (hospitalizados con una enfermedad moderada) y en varios de ellos se detectaron anticuerpos neutralizantes en el día

5 tras el inicio de síntomas (aunque con títulos bajos) y en todos ellos títulos neutralizantes elevados ( $\geq 1/512$ ) a partir del día 12. Estos resultados estarían en concordancia con los anteriormente descritos en el sentido de que vez que el inicio de la desaparición de virus infectivo en muestras oro faríngeas sería consecuencia de una respuesta inmune con niveles crecientes de anticuerpos neutralizantes.

**Figura 1.** Periodos medios de transmisibilidad según la gravedad de los casos de COVID-19 y periodos de detección de RNA de SARS-CoV-2 mediante PCR y de anticuerpos mediante técnicas serológicas.



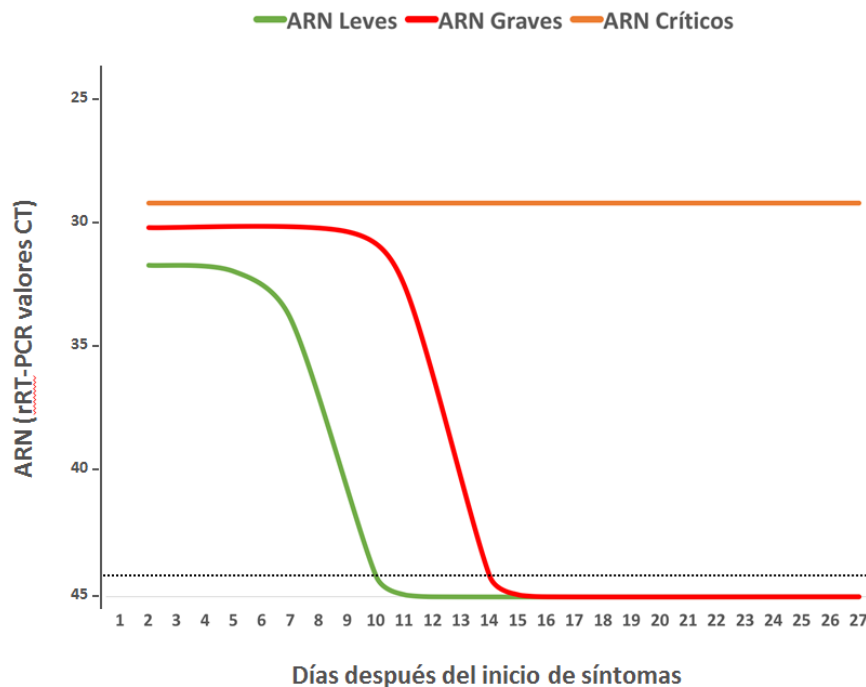
**Figura 2.** Dinámica de aparición de anticuerpos neutralizantes



SHP1-6: sueros de casos de COVID-19 numerados del 1-6

Fuente: Wu et al (9).

**Figura 2.** Dinámica de la carga viral de RNA de SARS-CoV-2, en casos leves-asintomáticos, graves y críticos



### Interpretación de las técnicas diagnósticas

Actualmente están disponibles diferentes pruebas para el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2, que pueden resumirse en tres grupos:

- Detección de RNA mediante PCR
- Detección antígenos virales (Ag)
- Detección de anticuerpos totales (Ab)
- Detección anticuerpos IgM o IgG (IgM, IgG)

Considerando que las técnicas existentes en el mercado tienen una especificidad mayor del 95%, la interpretación de los **resultados positivos** de estas pruebas se podría resumir del siguiente modo:

**Cuadro resumen general de interpretación:**

| PCR              | Ag               | IgM              | IgG | Interpretación                 |
|------------------|------------------|------------------|-----|--------------------------------|
| +                | -                | -                | -   | Fase presintomática            |
| +                | +/- <sup>a</sup> | +/-              | +/- | Fase inicial (aprox. 1-7 días) |
| +/- <sup>b</sup> | -                | +                | +/- | 2ª Fase (8-14 días)            |
| +/- <sup>c</sup> | -                | ++               | ++  | 3ª Fase > 15 días              |
| -                | -                | +/- <sup>d</sup> | ++  | Infección pasada (inmune)      |

<sup>a</sup> La detección de Ag (con los kits diagnósticos actuales) solo se da en cargas virales altas por lo que sólo raramente se encuentra un resultado PCR – con Ag+

<sup>b</sup> En esta fase clínica de 8-14 días, se dan casos de pacientes que poseen anticuerpos dando una prueba de PCR (-).

<sup>c</sup> Se dan casos de pacientes que han pasado la infección poseen anticuerpos y siguen dando una prueba de PCR positiva.

<sup>d</sup> Parece que las IgM pueden perdurar en el tiempo.

**Si el resultado de la prueba de PCR y/o antígeno es positivo (en ausencia de otras pruebas):**

| Sintomáticos<br>días tras inicio<br>de síntomas | Leves | Graves | Críticos | Asintomáticos<br>días tras la exposición |
|-------------------------------------------------|-------|--------|----------|------------------------------------------|
| <7                                              | IA    | IA     | IA       | <12 IA                                   |
| 7-14                                            | IR    | IA     | IA       | 12-19 IR                                 |
| 15-50                                           | IP    | IA     | IA       | 20-55 IP                                 |
| >50                                             | IP    | IR     | IA       | >55 IP                                   |

Leves: sin criterios de ingreso; Graves: criterios de ingreso hospitalario; Críticos: criterios de ingreso en UCI; IA: Infección aguda en curso con alta probabilidad de transmisión; IR: infección aguda resuelta (siempre y cuando se haya resuelto la clínica) con baja probabilidad de transmisión; IP: infección pasada (siempre y cuando se haya resuelto la clínica) con muy baja probabilidad de transmisión.

**Si el resultado de la prueba anticuerpos totales es positivo (en ausencia de otras pruebas):**

| Sintomáticos<br>días tras inicio<br>de síntomas | Leves | Graves | Críticos | Asintomáticos<br>días tras la exposición |
|-------------------------------------------------|-------|--------|----------|------------------------------------------|
| <7                                              | IA    | IA     | IA       | <12 IA                                   |
| 7-14                                            | IR    | IA     | IA       | 12-19 IR                                 |
| 15-50                                           | IP    | IA     | IA       | 20-55 IP                                 |
| >50                                             | IP    | IR     | IA       | >55 IP                                   |

Leves: sin criterios de ingreso; Graves: criterios de ingreso hospitalario; Críticos: criterios de ingreso en UCI; IA: Infección aguda en curso con alta probabilidad de transmisión; IR: infección aguda resuelta (siempre y cuando se haya resuelto la clínica) con baja probabilidad de transmisión; IP: infección pasada (siempre y cuando se haya resuelto la clínica) con muy baja probabilidad de transmisión.

**Si se dispone de técnicas de PCR o Ag y anticuerpos totales y se hacen conjuntamente:**

| PCR<br>o<br>Ag | Ab | Sintomáticos<br>días tras inicio<br>de síntomas | Leves | Graves | Críticos | Asintomáticos<br>días tras la<br>exposición |
|----------------|----|-------------------------------------------------|-------|--------|----------|---------------------------------------------|
| +              | -  | <7                                              | IA    | IA     | IA       | <12 IA                                      |
| +              | +  | <7                                              | IA    | IA     | IA       | <12 IA                                      |
| -              | +  | <7                                              | IA    | IA     | IA       | <12 IA                                      |
| +              | -  | 7-14                                            | IR    | IA     | IA       | 12-19 IR                                    |
| +              | +  | 7-14                                            | IR    | IA     | IA       | 12-19 IR                                    |
| -              | +  | 7-14                                            | IR    | IA     | IA       | 12-19 IR                                    |
| +              | -  | 15-50                                           | IP    | IA     | IA       | >55 IP                                      |
| +              | +  | 15-50                                           | IP    | IA     | IA       | 20-55 IP                                    |
| -              | +  | 15-50                                           | IP    | IR     | IA       | 20-55 IP                                    |
| +              | -  | > 50                                            | IP    | IP     | IA       | >55 IP                                      |
| +              | +  | > 50                                            | IP    | IP     | IR       | >55 IP                                      |
| -              | +  | > 50                                            | IP    | IP     | IR       | >55 IP                                      |

Leves: sin criterios de ingreso; Graves: criterios de ingreso hospitalario; Críticos: criterios de ingreso en UCI; IA: Infección aguda en curso con alta probabilidad de transmisión; IR: infección aguda resuelta (siempre y cuando se haya resuelto la clínica) con baja probabilidad de

transmisión; IP: infección pasada (siempre y cuando se haya resuelto la clínica) con muy baja probabilidad de transmisión.

**Si se dispone de técnicas de PCR o Ag, anticuerpos totales, IgM e IgG y se hacen conjuntamente:**

| PCR<br>o<br>Ag | Ab | IgM | IgG | Sintomáticos<br>días tras inicio<br>de síntomas | Leves | Graves | Críticos | Asintomáticos<br>días tras la<br>exposición |
|----------------|----|-----|-----|-------------------------------------------------|-------|--------|----------|---------------------------------------------|
| +              | -  | -   | -   | <7                                              | IA    | IA     | IA       | <12 IA                                      |
| -              | +  | -   | -   | <7                                              | IA    | IA     | IA       | <12 IA                                      |
| +              | +  | -   | -   | <7                                              | IA    | IA     | IA       | <12 IA                                      |
| +              | -  | -   | -   | 7-14                                            | IR    | IA     | IA       | 12-19 IR                                    |
| -              | +  | -   | -   | 7-14                                            | IR    | IA     | IA       | 12-19 IR                                    |
| +              | +  | -   | -   | 7-14                                            | IR    | IA     | IA       | 12-19 IR                                    |
| +              | +  | +   | -   | 7-14                                            | IR    | IA     | IA       | 12-19 IR                                    |
| +              | +  | +   | +   | 7-14                                            | IR    | IA     | IA       | 12-19 IR                                    |
| -              | +  | +   | -   | 7-14                                            | IR    | IA     | IA       | 12-19 IR                                    |
| -              | +  | +   | +   | 7-14                                            | IR    | IA     | IA       | 12-19 IR                                    |
| +              | -  | -   | -   | 15-50                                           | IP    | IA     | IA       | 20-55 IP                                    |
| -              | +  | -   | -   | 15-50                                           | IP    | IR     | IA       | 20-55 IP                                    |
| +              | +  | -   | -   | 15-50                                           | IP    | IA     | IA       | 20-55 IP                                    |
| +              | +  | +   | -   | 15-50                                           | IP    | IA     | IA       | 20-55 IP                                    |
| +              | +  | +   | +   | 15-50                                           | IP    | IA     | IA       | 20-55 IP                                    |
| -              | +  | +   | -   | 15-50                                           | IP    | IR     | IA       | 20-55 IP                                    |
| -              | +  | +   | +   | 15-50                                           | IP    | IR     | IA       | 20-55 IP                                    |
| +              | -  | -   | -   | >50                                             | IP    | IR     | IA       | >55 IP                                      |
| +              | +  | -   | -   | >50                                             | IP    | IR     | IA       | >55 IP                                      |
| +              | +  | +   | -   | >50                                             | IP    | IR     | IA       | >55 IP                                      |
| +              | +  | +   | +   | >50                                             | IP    | IR     | IA       | >55 IP                                      |
| +              | +  | -   | +   | >50                                             | IP    | IR     | IA       | >55 IP                                      |
| -              | +  | -   | -   | >50                                             | IP    | IP     | IR       | >55 IP                                      |
| -              | +  | +   | -   | >50                                             | IP    | IP     | IR       | >55 IP                                      |
| -              | +  | +   | +   | >50                                             | IP    | IP     | IR       | >55 IP                                      |
| -              | +  | -   | +   | >50                                             | IP    | IP     | IR       | >55 IP                                      |

Leves: sin criterios de ingreso; Graves: criterios de ingreso hospitalario; Críticos: criterios de ingreso en UCI; IA: Infección aguda en curso con alta probabilidad de transmisión; IR: infección aguda resuelta (siempre y cuando se haya resuelto la clínica) con baja probabilidad de

transmisión; IP: infección pasada (siempre y cuando se haya resuelto la clínica) con muy baja probabilidad de transmisión

## Bibliografía

1. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med*. 19 de febrero de 2020;
2. Pan Y, Zhang D, Yang P, Poon LLM, Wang Q. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Lancet Infect Dis*. 24 de febrero de 2020;
3. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study - The Lancet Infectious Diseases [Internet]. [citado 25 de marzo de 2020]. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30196-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30196-1/fulltext)
4. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019 | Nature [Internet]. [citado 4 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2196-x>
5. Liu Y, Yan L-M, Wan L, Xiang T-X, Le A, Liu J-M, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis*. 19 de marzo de 2020;
6. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *N Engl J Med* [Internet]. 29 de enero de 2020 [citado 6 de febrero de 2020]; Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>
7. 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*. 7 de febrero de 2020;
8. Respiratory disease and virus shedding in rhesus macaques inoculated with SARS-CoV-2 | bioRxiv [Internet]. [citado 25 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.21.001628v1>
9. The Pathogenicity of SARS-CoV-2 in hACE2 Transgenic Mice | bioRxiv [Internet]. [citado 25 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.07.939389v3>
10. Wu F, Wang A, Liu M, Wang Q, Chen J, Xia S, et al. Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications. *medRxiv* [Internet]. 6 de abril de 2020 [citado 14 de abril de 2020];2020.03.30.20047365. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.30.20047365v1>