



## Artículos Originales

# Criterios de uso de pruebas diagnósticas para la COVID-19 e implicancias de las variantes del SARS-CoV-2

*Diagnostics tests criteria for COVID-19 and SARS-CoV-2 variants implications: brief literature review*

Cintha Vásquez-Velásquez<sup>1,2,5,c</sup>, Kevin Fernández-Delgado<sup>1,c</sup>, Diego Fano-Sizgorich<sup>2,3,b</sup>, Bernardo E. Quispe-Bravo<sup>4,c</sup>, Renzo Marquina-Quispe<sup>1,c</sup>, Julio Ramírez-Herrera<sup>1,c</sup>, Roberto Alfonso Accinelli<sup>5,a</sup>, Henry Gamboa-Serpa<sup>6,a</sup>, Rigoberto Robles-Camarena<sup>7,a</sup>, Gustavo F. Gonzales<sup>2,a</sup>

### Resumen

La rápida propagación mundial de un nuevo coronavirus denominado SARS-CoV-2, detectado en la ciudad de Wuhan, China, hace necesario del conocimiento e implementación de métodos de diagnóstico confiables para detectar y tratar adecuadamente a los pacientes. Para ello, los métodos más utilizados para el diagnóstico son: la técnica de inmunocromatografía (IC), la cual enmarca tanto a las pruebas detectoras de anticuerpos como a la prueba de detección de antígenos; y las pruebas de diagnóstico molecular basadas en tecnología de PCR, detectando cuantitativa y cualitativamente al virus, como por ejemplo qRT-PCR y al LAMP. Mediante la revisión de las bases de Scielo, Pubmed y Scopus se compara la utilidad diagnóstica de las pruebas LAMP, qRT-PCR e IC aplicadas al diagnóstico de SARS-CoV-2, y cómo las distintas variantes del virus han impactado sobre la confiabilidad de estas pruebas.

**Palabras clave:** SARS-CoV-2, diagnóstico, vigilancia epidemiológica, molecular; inmunocromatografía, antigénica.

### Abstract

The rapid global spread of a new coronavirus initially named 2019-nCoV, detected in the city of Wuhan, China, now known as SARS-CoV-2, has posed new challenges for epidemiological surveillance. At the same time, the alarming growth of the pandemic makes it necessary to know and implement reliable diagnostic methods to detect and adequately treat patients. To this end, the most commonly used methods for diagnosis are: the immunochromatographic (IC) technique, which includes both antibody detection tests and antigen detection tests; and molecular diagnostic tests based on PCR technology, detecting virus quantitatively and qualitatively, such as qRT-PCR and LAMP, respectively. In the present review, we compare the diagnostic utility of LAMP, PCR and IC tests applied to the diagnosis of SARS-CoV-2, and how the different virus variants has impacted on its reliability. The necessary information was obtained from Scielo, Pubmed and Scopus databases.

**Keywords:** SARS-CoV-2, diagnostic, epidemiological surveillance, molecular; immunochromatographic, antigenic, diagnosis.

<sup>1</sup>Dirección de Laboratorio de Salud Pública, Dirección Regional de Salud, Callao-Perú. <sup>2</sup>Laboratorio de Endocrinología y Reproducción. Facultad de Ciencias y Filosofía. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima-Perú. <sup>3</sup>Centro Latinoamericano de Excelencia en Cambio Climático y Salud, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima-Perú. <sup>4</sup>Centro de Investigación de Genética y Biología Molecular, Facultad de Medicina Humana, Universidad de San Martín de Porres, Lima, Perú. <sup>5</sup>Instituto de Investigaciones de la Altura, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima-Perú. <sup>6</sup>Dirección Regional de Salud, Callao, Perú. <sup>7</sup>Dirección Ejecutiva de Sanidades Internacionales, Dirección Regional de Salud Callao, Perú. <sup>a</sup>Doctor <sup>b</sup>Maestría <sup>c</sup>Licenciado.  
CV-V <https://orcid.org/0000-0002-3326-0437>, KF-D <https://orcid.org/0000-0002-3931-4053>, DF-S <https://orcid.org/0000-0001-7172-0521>, BEQ-B <https://orcid.org/0000-0002-9361-7709>, RM-Q <https://orcid.org/0000-0001-6455-2048>, JR-H <https://orcid.org/0000-0003-1914-5501>, RAA <https://orcid.org/0000-0002-9773-8778>, HG-S <https://orcid.org/0000-0002-6148-8308>, RRs-C <https://orcid.org/0000-0003-0491-5155>, GFG <https://orcid.org/0000-0003-1611-2894>.

## I. Introducción

El SARS-CoV-2 (en inglés *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) es el agente etiológico causante de la COVID-19 (en inglés, *Coronavirus Disease 2019*). Debido a su rápida propagación a nivel mundial, la OMS declaró el estado de pandemia en marzo del 2020. Hasta el 1 de enero de 2022, hubo un total de 290.959.019 casos confirmados de COVID-19, y 5.446.753 de muertes acumuladas<sup>(1)</sup>. La rápida expansión de los contagios y las muertes por COVID-19 generaron que los distintos gobiernos adopten e incentiven distintas medidas estratégicas para mitigar la expansión del virus en sus respectivos territorios, siendo el aislamiento social, las cuarentenas obligatorias, el uso de mascarillas, el uso de desinfectantes y el frecuente lavado de manos<sup>(2,3)</sup>; y recientemente, la vacunación en etapas, comenzando con los grupos más vulnerables, adultos mayores y gestantes<sup>(4)</sup>.

A la par de las medidas empleadas para frenar la expansión de contagios, una estrategia útil fue la adquisición y ejecución masiva de pruebas diagnósticas. La combinación de ambos permite llevar una adecuada vigilancia epidemiológica. No obstante, las técnicas usadas de manera amplia son la prueba inmunocromatográfica (IC) y el qRT-PCR<sup>(5)</sup>. La primera permite determinar los anticuerpos producidos por los seres humanos cuando se encuentran expuestos a la enfermedad, mientras que la segunda se basa en la detección molecular del virus en el organismo. Asimismo, se han sumado otras técnicas cuantitativas y cualitativas para el diagnóstico de COVID-19, siendo la prueba molecular rápida (LAMP) una de las pruebas con mayor expectativa en la población y en los gobiernos debido a su rapidez, sencillez técnica y tecnológica<sup>(6)</sup>.

El diagnóstico de la enfermedad ha cambiado a lo largo de lo que va la pandemia por la COVID-19, debido que el estado peruano ha optado por el descarte de pruebas rápidas serológicas, y únicamente el uso de pruebas rápidas antigénicas, principalmente para personas sintomatológicas; y pruebas moleculares, como base fidedigna para el diagnóstico para personas con sintomatología, con contacto directo con personas positivas confirmadas o personas que hayan realizado viajes a países con alta tasa de mortalidad y contagio. Asimismo, el contexto actual de las diversas variantes del SARS-CoV-2 reportadas a nivel mundial están afectando la confiabilidad del diagnóstico, pudiendo incrementar la frecuencia de falsos negativos; pudiendo representar un reto y peligro para la salud pública en el mundo<sup>(7)</sup>.

En vista de las distintas pruebas diagnósticas disponibles, y la importancia que implica aplicarlas en el momento preciso de la enfermedad, la presente revisión tiene

por objetivo describir y comparar la utilidad diagnóstica de las pruebas LAMP, PCR e IC aplicadas al diagnóstico de COVID-19, indicando las implicancias y repercusiones de las variantes sobre el diagnóstico.

## 2. Material y Métodos

Se recopiló la información y bibliografía actualizada de las siguientes fuentes: Scielo, Pubmed y Scopus. Se utilizaron los términos COVID-19 diagnosis, SARS-CoV-2 detection, COVID-19 RT-PCR, COVID-19 LAMP, COVID-19 serological test y COVID-19 antigen test, SARS-CoV-2 variants, COVID-19 variants.

### 2.1 SARS-CoV-2

El SARS-CoV-2 es un virus respiratorio que pertenece a la familia *Coronaviridae*. Se caracteriza por su estructura esférica, con envoltura lipídica y contenido de ARN monocatenario. Su estructura está dispuesta por 4 proteínas estructurales: proteína S, proteína E, proteína M y proteína N. La proteína S, es aquella que se encuentra en la superficie del virus y tiene la capacidad receptiva con las células que infecta, así mismo, esta es la causante de la intrusión del material genético viral a las células de los hospederos<sup>(8)</sup>.

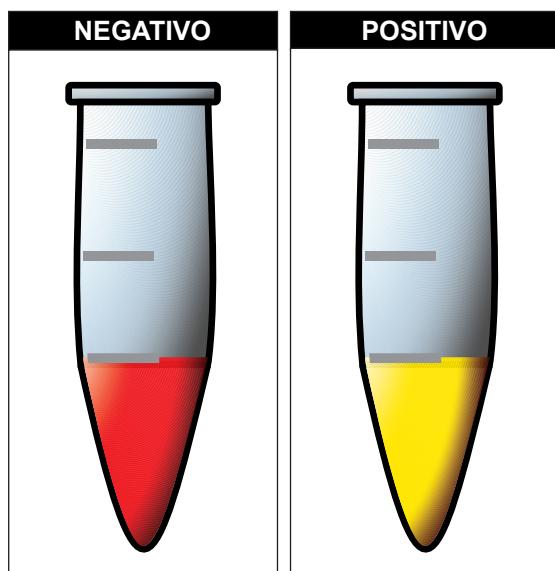
Similar a otros virus respiratorios, especialmente aquellos cuyo material genético es ARN, presenta una elevada tasa de mutaciones, generándose así variantes del virus<sup>(9)</sup>, lo cual se ha visto evidenciado a lo largo del 2021, empezando con la aparición de la variante *Alpha*. Los cambios se han identificado principalmente en la secuencia de la proteína S, sobre todo en el *dominio de unión al receptor* (Receptor Binding Domain o RBD) y en el *domino N-terminal*, modificando su interacción con la proteína ACE2 (vía de ingreso del virus a las células) y, por tanto, su capacidad de infección<sup>(10)</sup>. Recientemente, a finales de noviembre de 2021, se detectó una nueva variante originada en África, nombrada como *Ómicron*, la cual incluye 49 mutaciones, 30 de esas en la proteína S (15 en la región RBD), confiriéndole la capacidad de escapar de la respuesta neutralizante del cuerpo tanto en personas no vacunadas como vacunadas<sup>(11)</sup>.

## II.1. Principios de la prueba RT-LAMP, qRT-PCR, inmunocromatográfica y antigénica

### II.1.1. RT-LAMP

La Amplificación Isotérmica Mediada en Lazo (LAMP, siglas en inglés de *Loop Mediated Isothermal Amplification*) es

una técnica empleada desde el año 2000 para el diagnóstico de enfermedades infecciosas y desórdenes genéticos<sup>(12)</sup>. Con LAMP se hace un diagnóstico cualitativo rápido, ya sea mediante turbidez, fluorescencia, colorimetría, etc., lo que permite que no sea necesario un equipamiento costoso y especial. Es así que se han desarrollado distintos kits de diagnóstico para enfermedades bacterianas (*Salmonella*, *Legionella*, *E. coli*, etc.) y virales (SARS-CoV, Influenza)<sup>(13)</sup>. Actualmente en el Perú se emplea LAMP para el diagnóstico de SARS-CoV-2 usando rojo fenol como indicador de pH y en este método colorimétrico de detectarse una reacción positiva, el color vira de rojo a amarillo, tal como se observa en la figura 1<sup>(14)</sup>.



**Figura 1.** Resultado negativo (rojo) y positivo (amarillo) para SARS-CoV-2 utilizando el método LAMP.

En el SARS-CoV-2, LAMP consta de 3 pasos: iniciación, amplificación cíclica, y elongación<sup>(13)</sup>, similar a un PCR convencional, pero con la ventaja de llevarse a cabo a una temperatura constante de 60 a 65°C, necesiéndose por ello únicamente un termobloque, equipo de laboratorio usado para realizar variantes de temperaturas<sup>(15)</sup>. Las regiones candidatas del virus SARS-CoV-2 a amplificar, de acuerdo con las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud, son las relacionadas al open *reading frame lab* (*orf1ab*), o a la proteína N (nucleocápside).

El ensayo de LAMP consiste en el uso de 2 juegos de *primers*, un *inner* (*F1P* y *B1P*) y un *outer* (*F3* y *B3*), los cuales son capaces de reconocer 6 distintas regiones del ARN del agente patógeno<sup>(15)</sup>. El procedimiento empieza con la unión del primer *F1P* a la región *F2* del ARN blanco, a una temperatura de

65°C. Conforme la ADN polimerasa replica el primer *F3* se une a la región complementaria *F3c*, desplazando a la hebra *F1P*, la cual contiene la región *F1c* complementaria a la secuencia del *F1P*, permitiendo su autohibridación formando una especie de horquilla o *loop*. Esta horquilla sirve como molde para ser reconocido por el primer *B1P*, desplazando a la hebra sintetizada a partir del primer *B3*. Similar al ADN sintetizado por el *F1P*, esta forma una horquilla, dando un producto con doble horquilla en sus extremos, el cual servirá finalmente como molde para la replicación<sup>(15)</sup>.

Sin embargo, con el fin de incrementar la eficiencia del proceso de amplificación, se ha favorecido el uso de un par de *primers* adicionales, denominados *Loop primers*, los cuales se hibridizan en regiones intermedias entre *F1/F2* y *B1/B2*<sup>(15)</sup>. El uso de los *Loop primers* resulta imprescindible para el adecuado desarrollo de la técnica RT-LAMP, por lo que la reacción final utilizará 3 juegos de *primers*<sup>(16)</sup>.

### II.1.2. qRT-PCR

El primer test validado de detección de la qRT-PCR (*reverse transcriptase polymerase chain reaction*) fue el diseñado por el grupo liderado por el profesor Christian Drosten del Instituto de Virología de Berlín. Consta de dos partes: 1) extracción de ácidos nucleicos y 2) reacción de amplificación. Para la implementación de la técnica en un laboratorio se debe procurar que ambos procesos estén automatizados para disminuir la probabilidad de errores e incrementar la capacidad de respuesta; además de ello, es necesario contar con la infraestructura adecuada.

La PCR es una técnica muy sensible y específica. Por este motivo es la prueba de oro para el diagnóstico de la COVID-19. Su alta sensibilidad permite detectar niveles mínimos de partículas virales presentes en la muestra del paciente. Es una técnica basada en ácidos nucleicos que se utiliza para amplificar un gen o nucleótido diana presente en una muestra, lo que ayuda a detectar al patógeno específico y a discriminarlo de otros relacionados<sup>(14)</sup>.

Existen dos formas posibles de realizar qRT-PCR: El ensayo de un paso y el ensayo de dos pasos. El ensayo de un paso permite la transcripción inversa y la amplificación en un solo tubo, lo que hace que el proceso sea rápido y se alcance mayor capacidad de pruebas realizadas; sin embargo, esto genera una menor producción de amplicones, los cuales son pequeños fragmentos o secuencias de material genético que se producen en una reacción en cadena de la polimerasa. En el caso del ensayo de dos pasos, las reacciones se llevan a cabo en

dos tubos de forma secuencial, lo que lo hace más lento; pero es más sensible que el primero por lo que también es muy utilizado<sup>(15)</sup>. La CDC recomienda el formato de PCR de un solo paso para diagnosticar COVID-19.

El ensayo de la qRT-PCR se lleva a cabo aislando el ARN de la muestra, posteriormente añadiendo los cebadores directos e inversos, agua libre de nucleasas y la mezcla de reacción (transcriptasa inversa, polimerasa, nucleótidos, magnesio y otros aditivos). Se carga en un termociclador de PCR con ARN extraído y mastermix, conjunto de reactivos que se requieren para poder iniciar la reacción en cadena de la polimerasa, principalmente está constituido por los primers, sondas y agua molécula y se establece la temperatura para ejecutar la reacción de PCR. La escisión de una sonda extintora de fluoróforo durante esta reacción genera una señal de fluorescencia que es detectada por el termociclador y se registra el progreso de la amplificación<sup>(16)</sup>.

### II.1.3. Inmuncromatográfica

La técnica de inmuncromatografía (IC), también conocida como prueba rápida, fue de las primeras en emplearse para el diagnóstico de COVID-19, y hasta la fecha, sigue usándose como una de las principales opciones para la vigilancia epidemiológica de esta enfermedad. Hasta la fecha se han realizado en Perú 716,628 pruebas rápidas; no obstante, su eficacia para la vigilancia epidemiológica es cuestionada por distintos autores.

La IC para COVID-19 se basa en la detección de dos anticuerpos: Inmunoglobulina M (IgM), y la inmunoglobulina G (IgG). Estos anticuerpos, ante un caso de infección, se expresan diferenciadamente, siendo la IgM la primera en sintetizarse dentro de los primeros 14 días). La expresión máxima de IgM se da aproximadamente 7 días después del día 0. Posteriormente, debido a una respuesta humoral, se expresará IgG, incrementando sus niveles conforme la IgM disminuye. Durante esta etapa hay un combate activo contra el virus, llegando a su máximo en el día 22<sup>(17)</sup>.

Se postula el uso de otros anticuerpos que pueden resultar más precisos en la detección de COVID-19 como la IgA, debido a su alta expresión en la mucosa nasofaríngea, lugar en donde el SARS-CoV-2 entabla su primer contacto con la persona<sup>(18,19)</sup>. De igual modo el empleo diferenciado de las distintas inmunoglobulinas puede resultar útil de acuerdo con la severidad del paciente, siendo la IgA óptima para los casos severos.

Distintas casas comerciales han adaptado dispositivos capaces de detectar a estos anticuerpos (IgM e IgG). Para ello se emplea un cassette compuesto por una membrana de nitrocelulosa embebida por anticuerpos monoclonales capaces de reconocer a los anticuerpos (Figura 2). Las muestras para usar pueden ser sangre, suero o plasma, que se depositan en la plataforma de muestra; seguida de una dilución usando un buffer el cual servirá como medio de transporte hacia la membrana de nitrocelulosa, en donde se llevará a cabo el

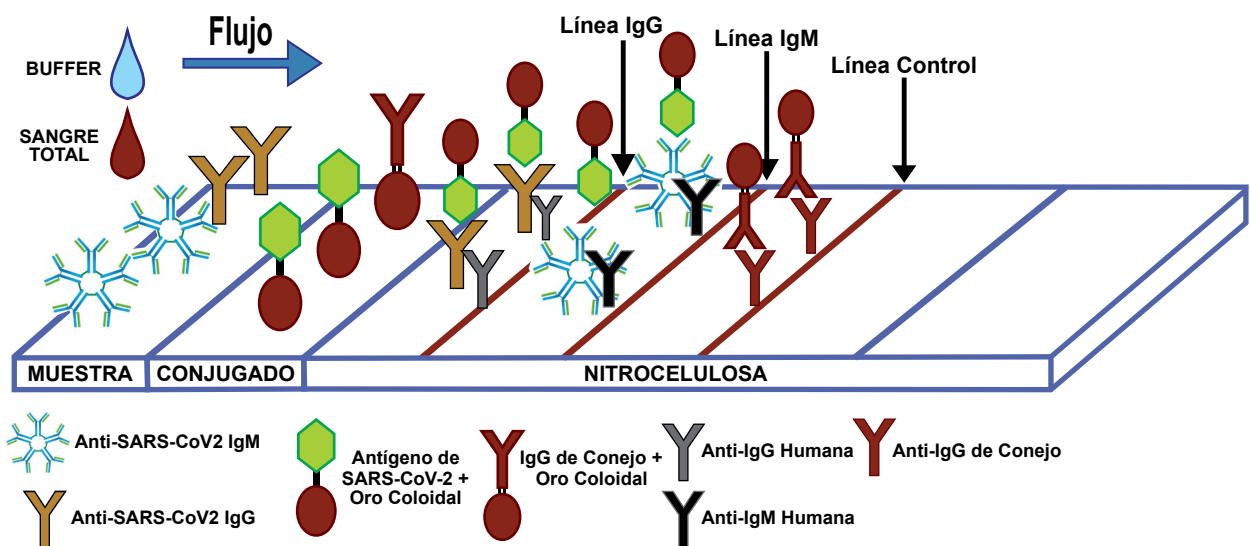
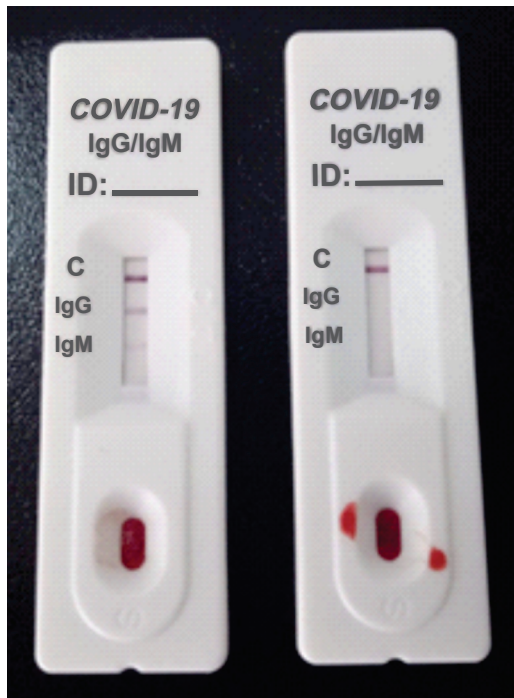


Figura 2. Composición de los cassettes para el diagnóstico de COVID-19 por metodología serológica.



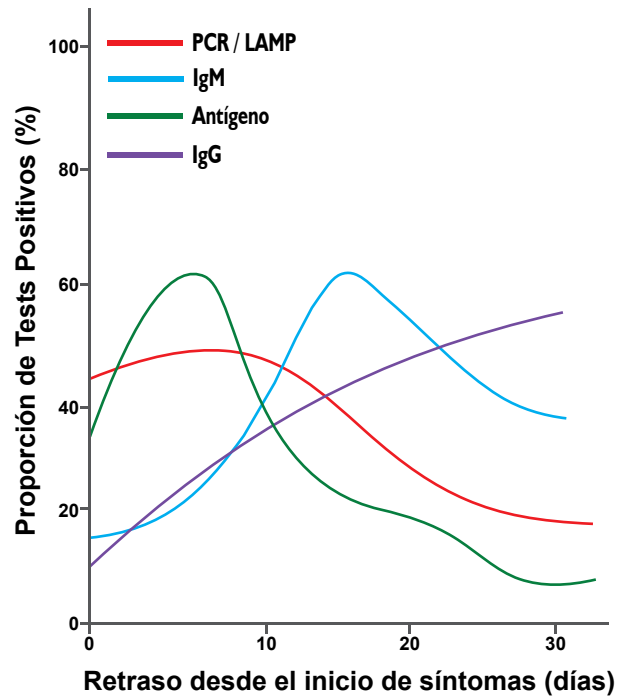
**Figura 3.** Pruebas serológicas por técnica IC para diagnóstico COVID-19. Prueba izquierda: muestra de un paciente positivo, prueba derecha: muestra de un paciente negativo.

reconocimiento por los Anti-IgM y Anti-IgG. En caso de presentarse los anticuerpos, se marcará coloriméricamente en el cassette la banda correspondiente (Figura 3). En base a estos resultados cualitativos, se puede inferir el estadio de la enfermedad, y si el paciente se encuentra en una etapa infecciosa o no.

Si bien este método se ha utilizado ampliamente gracias a su facilidad de empleo y rapidez de resultado, no permite obtener información referente a cuándo la persona se ha infectado, siendo su particularmente problemático en personas con infección previa. Aunque, según lo demostrado por Lanata y col., la presencia de IgG protegería frente a una nueva infección de SARS-CoV-2 y su variante Lambda<sup>(20)</sup>.

#### II.1.4. Detección de Antígenos

Son pruebas rápidas y fáciles de usar que se pueden usar *in situ*. Sin necesidad de una infraestructura de laboratorio o equipos costosos. Estas pruebas se basan en la captura de antígenos específicos del virus mediante sus anticuerpos específicos<sup>(21)</sup>. Los antígenos del SARS-CoV-2 son los antígenos N, S y el dominio RBD, siendo el antígeno N el más abundante en el virus, que se explica por su relativa y abundante producción durante la fase aguda de la infección. Previos



**Figura 4.** Variación de la proporción de pruebas positivas a lo largo del transcurso de la infección y enfermedad, según prueba diagnóstica.

estudios han mostrado que la proteína N es la proteína viral predominante en grandes cantidades, en el suero, aspirado nasofaríngeo, muestras de lavado de garganta, heces y orina durante el período inicial de la infección<sup>(22)</sup>. La técnica empleada para el test de antígeno se fundamenta en la detección directa de proteína por inmunocromatografía de flujo lateral<sup>(21)</sup>. Si el antígeno está presente en concentraciones suficientes, se unirá a anticuerpos específicos de SARS-CoV-2 fijados en una membrana en la zona de prueba, generando una señal visible detectable sin ayuda de instrumento lector<sup>(23)</sup>. Se han comercializado diversos kits para la detección de antígenos del SARS-CoV-2, la mayoría de ellos como test rápidos (resultados en 15-20 minutos).

Es importante destacar que estas pruebas solo proporcionan una respuesta cualitativa a la presencia de una infección temprana y no permiten conocer cuál es el contenido de la carga viral en una muestra. La mayoría de los test se han desarrollado para muestras nasales y orofaríngeas, pero recientemente han aparecido otros que pueden emplear saliva. Su sensibilidad se incrementa si se realiza en los 5 primeros días desde el inicio de los síntomas o dentro de 7 días tras una exposición confirmada con un caso COVID-19, ya que deben ser muestras con alta carga viral para que el test de antígeno sea capaz de detectarla<sup>(24,25)</sup>.

### 3. Especificidad y sensibilidad de las pruebas RT-LAMP, RT-PCR, inmunocromatográfica y antigénica

La sensibilidad de una prueba diagnóstica es la capacidad que presenta para detectar de forma correcta los casos positivos en la población estudiada, mientras que la especificidad es la capacidad de detectar de forma correcta los casos negativos. Mundialmente se considera la técnica de qRT-PCR como la prueba de oro para el diagnóstico del COVID-19, debido a su gran especificidad y sensibilidad.

En cuanto al RT-LAMP, una revisión bibliográfica encontró que tanto la sensibilidad y la especificidad del RT-LAMP varía según la secuencia a amplificar, siendo en ambos casos el 100% cuando se apunta al ORF1a/b tanto en ensayo colorimétrico como de turbidimetría, con un límite de detección de 20 copias por reacción. Por el contrario, la sensibilidad y la especificidad varían entre 94% - 100% y 90% - 98.70%, respectivamente, al utilizar la secuencia de la nucleocápside, de la proteína Spike y de la RdRp (RNA polimerasa dependiente de RNA), con un límite de detección de más de 100 copias por reacción<sup>(22)</sup>.

En el caso de las pruebas serológicas, debido a su fácil procesamiento han sido usadas ampliamente. En una revisión sistemática, se ha reportado que pueden presentar desde el 26.7% al 100% de sensibilidad y de 73.3% hasta el 100% de especificidad, dependiendo del momento de toma de la muestra y de los laboratorios que la procesan<sup>(25)</sup>.

Como se observa en la figura 4, adaptada de<sup>(26)</sup>, si bien cada prueba diagnóstica posee sus propios valores de sensibilidad y especificidad, su precisión y confiabilidad depende de sobremanera con el tiempo de la enfermedad. Por ejemplo, en el periodo preclínico (asintomático), tanto la prueba de detección de antígenos como las pruebas moleculares muestran una mayor proporción de pruebas positivas, llegando a su punto máximo en el día de inicio de síntomas (día 0), siendo comparables<sup>(27)</sup>, cuando la estabilidad genómica y proteica del virus es máxima<sup>(28)</sup>. No obstante, la confiabilidad de la prueba de detección de antígenos decae rápidamente, mientras que las moleculares mantienen su confiabilidad incluso hasta 15 después de iniciados los síntomas<sup>(26)</sup>. Por el contrario, los anticuerpos IgM e IgG, dado que se trata de una respuesta inmune del cuerpo ante la infección (respuesta humoral)<sup>(29)</sup>, tienen una lenta producción, y, por tanto, la proporción de resultados positivos durante los primeros 10 días desde iniciados los síntomas son menor al 40%, implicando un gran número de falsos negativos. Es por ello que las pruebas serológicas son útiles para detectar infecciones pasadas de

SARS-CoV-2, o durante el período de convalecencia<sup>(28)</sup>, por lo que son recomendadas más como una prueba complementaria o para tamizaje, dada su fácil uso<sup>(30)</sup>.

La aparición de las distintas variantes del SARS-CoV-2 ha traído complicaciones para su diagnóstico en cada una de las distintas plataformas diagnósticas, especialmente en aquellas diseñadas para detectar un único blanco<sup>(31)</sup>. Esta pérdida de confiabilidad es de principal interés en los métodos que detectan estructuras del virus como es el caso de las pruebas de detección de antígenos. Si bien este tipo de pruebas se basan en su mayoría en el reconocimiento de proteínas de la nucleocápside (proteína N), se ha observado una pérdida en la sensibilidad de la prueba<sup>(9)</sup>, siendo mayor este efecto en pacientes contagiados con la variante *Ómicron*<sup>(32)</sup>, tanto en muestras provenientes de hisopado nasofaríngeo como en muestras serológicas<sup>(33)</sup>. Esto es un riesgo para la salud pública, dado que gracias a la facilidad de uso de esta plataforma, es actualmente la principal herramienta para el seguimiento epidemiológico de la pandemia.

La confiabilidad de los métodos de diagnóstico molecular como el LAMP y qRT-PCR también se ven comprometidos por las mutaciones del SARS-CoV-2, especialmente si estas se basan en la detección de una única región, como fragmentos correspondientes a la proteína N, por lo que se recomienda identificar más de una secuencia<sup>(34)</sup>. Sin embargo, variantes, como la actual *Ómicron*, la cual contiene más mutaciones hasta el momento a comparación de sus antecesoras y en distintas secuencias (proteína N, S y E), pueden afectar el anillamiento entre el primer y la secuencia blanco, incrementando el riesgo de obtener resultados falsos negativos<sup>(35)</sup>.

### III. Conclusiones

Las cuatro metodologías descritas muestran ventajas para el diagnóstico de COVID-19; no obstante, es imperante determinar cuándo emplear una sobre la otra debido a que la sensibilidad y la especificidad de cada una varía según el transcurso de la enfermedad; siendo las pruebas moleculares las que mantienen su precisión durante el mayor tiempo, aunque con el mayor costo de implementación y tiempo de espera previo al resultado. Por tanto, la correcta aplicación de cada una de las pruebas proporciona un seguimiento epidemiológico eficaz de la COVID-19; sin embargo, es necesario considerar el impacto de las variantes sobre la confiabilidad de cada una de estas pruebas, haciendo necesario el adoptar nuevas estrategias de monitoreo y seguimiento epidemiológico, como por ejemplo fortaleciendo la vigilancia genómica.

**Agradecimientos:**

Agradecemos a la Srta. Paula Flores Sizgorich por el trabajo de arte.

**Referencias bibliográficas**

- Organización Mundial de la Salud.** WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data [Internet]. Available from: <https://covid19.who.int/>
- Esposito S, Principi N, Leung CC, Migliori GB.** Universal use of face masks for success against COVID-19: Evidence and implications for prevention policies. *Eur Respir J.* 2020;55(6).
- Jarvis CI, van Zandvoort K, Gimma A, Prem K, Klepac P, Rubin GJ, et al.** Quantifying the impact of physical distance measures on the transmission of COVID-19 in the UK. *medRxiv.* 2020;1-10.
- Al-Amer R, Maneze D, Everett B, Montayre J, Villarosa AR, Dwekat E, et al.** COVID-19 vaccination intention in the first year of the pandemic: A systematic review. *J Clin Nurs.* 2022;31(1-2):62-86.
- Younes N, Al-Sadeq DW, Al-Jighefee H, Younes S, Al-Jamal O, Daas HI, et al.** Challenges in Laboratory Diagnosis of the Novel. *Viruses.* 2020;12(6):582.
- Kashir J, Yaqinuddin A.** Loop mediated isothermal amplification (LAMP) assays as a rapid diagnostic for COVID-19. *Med Hypotheses.* 2020;141.
- Durner J, Burggraf S, Czibere L, Tehrani A, Watts DC, Becker M.** Fast and cost-effective screening for SARS-CoV-2 variants in a routine diagnostic setting. *Dent Mater.* 2021;37(3):e95-7.
- Wang MY, Zhao R, Gao LJ, Gao XF, Wang DP, Cao JM.** SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10(November):1-17.
- Jian MJ, Chung HY, Chang CK, Lin JC, Yeh KM, Chen CW, et al.** SARS-CoV-2 variants with T135I nucleocapsid mutations may affect antigen test performance. *Int J Infect Dis.* 2022 Jan 1;114:112-114.
- Ostrov DA, Knox GW.** Emerging mutation patterns in SARS-CoV-2 variants. *Biochem Biophys Res Commun.* 2022 Jan 1;586:87-92.
- Zhang L, Li Q, Liang Z, Li T, Liu S, Cui Q, et al.** The significant immune escape of pseudotyped SARS-CoV-2 variant Omicron. *Emerg Microbes Infect.* 2022;11(1):1-5. Notomi T, Okayama H, Masubuchi H, Yonekawa T, Watanabe K,
- Amino N, et al.** Loop-mediated isothermal amplification of DNA. *Nucleic Acids Res.* 2000;28(12):63.
- Mori Y, Notomi T.** Loop-mediated isothermal amplification (LAMP): A rapid, accurate, and cost-effective diagnostic method for infectious diseases. *Journal of Infection and Chemotherapy.* Springer Japan; 2009(15):62-69.
- Dao Thi VL, Herbst K, Boerner K, Meurer M, Kremer LPM, Kirmmaier D, et al.** A colorimetric RT-LAMP assay and LAMP-sequencing for detecting SARS-CoV-2 RNA in clinical samples. *Sci Transl Med.* 2020;12:556.
- Thompson D, Lei Y.** Mini review: Recent progress in RT-LAMP enabled COVID-19 detection. *Sensors and Actuators Reports.* 2020;2(1):100017.
- Lamb LE, Bartolone SN, Ward E, Chancellor MB.** Rapid detection of novel coronavirus/Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) by reverse transcription-loop-mediated isothermal amplification. *PLoS One.* 2020;15(6).
- Lee YL, Liao CH, Liu PY, Cheng CY, Chung MY, Liu CE, Chang SY, Hsueh PR.** Dynamics of anti-SARS-Cov-2 IgM and IgG antibodies among COVID-19 patients. *J Infect.* 2020;81(2):e55-8.
- Ma H, Zeng W, He H, Zhao D, Jiang D, Zhou P, et al.** Serum IgA, IgM, and IgG responses in COVID-19. Vol. 17, *Cellular and Molecular Immunology.* Springer Nature; 2020;773-775.
- Chao YX, Rötzhke O, Tan EK.** The role of IgA in COVID-19. *Brain Behav Immun.* 2020;87:182-183.
- Lanata CF, Gil AI, Ecker L, Cornejo R, Rios S, Ochoa M, et al.** SARS-CoV-2 infections in households in a peri-urban community of Lima, Peru: A prospective cohort study. *Influenza Other Respi Viruses* [Internet]. 2021 Dec 27 [cited 2022 Jan 4]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34962079/>
- Silva SJR da, Silva CTA da, Guarines KM, Mendes RPG, Pardee K, Kohl A, et al.** Clinical and Laboratory Diagnosis of SARS-CoV-2, the Virus Causing COVID-19. *ACS Infect Dis.* 2020;6(9):2319-36.
- Ji T, Liu Z, Wang G, Guo X, Khan SA, Lai C, et al.** Detection of COVID-19: A review of the current literature and future perspectives. *Biosens Bioelectron.* 2020;166:112455.
- Organización Mundial de la Salud.** Detección de antígenos para el diagnóstico de la infección por el SARS-CoV-2 mediante inmunoanálisis rápidos. 2020; Available from: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336028/WHO-2019-nCoV-Antigen\\_Detection-2020.1-spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336028/WHO-2019-nCoV-Antigen_Detection-2020.1-spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
- Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, Kimball A, James A, Jacobs JR, et al.** Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility. 2020;382(22):2081-2090.
- Dinnes J, Deeks JJ, Adriano A, Berhane S, Davenport C, Ditttrich S, et al.** Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;2020(8).
- Boum Y, Fai KN, Nicolay B, Mboringong AB, Bebell LM, Ndifon M, et al.** Performance and operational feasibility of antigen and antibody rapid diagnostic tests for COVID-19 in symptomatic and asymptomatic patients in Cameroon: a clinical, prospective, diagnostic accuracy study. *Lancet Infect Dis.* 2021
- Chaimayo C, Kaewnaphan B, Tanlieng N, Athipanyasilp N, Sirijatuphat R, Chayakulkeeree M, et al.** Rapid SARS-CoV-2 antigen detection assay in comparison with real-time RT-PCR assay for laboratory diagnosis of COVID-19 in Thailand. *Virol J.* 2020;17(1).
- Mercer TR, Salit M.** Testing at scale during the COVID-19 pandemic. *Nat Rev Genet* 2021 227. 2021;22(7):415-426.
- Zhou W, Xu X, Chang Z, Wang H, Zhong X, Tong X, et al.** The dynamic changes of serum IgM and IgG against SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *J Med Virol.* 2021;93(2):924-933.
- Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Spijker R, Taylor-Phillips S, et al.** Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2. *Cochrane database Syst Rev.* 2020;6(6).
- Food & Drug Administration (FDA).** SARS-CoV-2 Viral Mutations: Impact on COVID-19 Tests | FDA. 2022. Available from: <https://www.fda.gov/medical-devices/coronavirus-covid-19-and-medical-devices/sars-cov-2-viral-mutations-impact-covid-19-tests>

32. **Bekliz M, Adea K, Alvarez C, Essaidi-Laziosi M, Escadafal C, Kaiser L, et al.** Analytical sensitivity of seven SARS-CoV-2 antigen-detecting rapid tests for Omicron variant. medRxiv. 2021;2021.12.18.21268018.
33. **Dumonteil E, Herrera C.** Polymorphism and Selection Pressure of SARS-CoV-2 Vaccine and Diagnostic Antigens: Implications for Immune Evasion and Serologic Diagnostic Performance. Pathogens. 2020;9(7):1-12.
34. **Lesbon JCC, Poleti MD, de Mattos Oliveira EC, Patané JSL, Clemente LG, Viala VL, et al.** Nucleocapsid (N) Gene Mutations of SARS-CoV-2 Can Affect Real-Time RT-PCR Diagnostic and Impact False-Negative Results. Viruses. 2021;13(12):2474.
35. **Zannoli S, Dirani G, Taddei F, Gatti G, Poggianti I, Denicolò A, et al.** A deletion in the N gene may cause diagnostic escape in SARS-CoV-2 samples. Diagn Microbiol Infect Dis. 2022;102(1).

**Contribución de autoría:** Todos los autores trabajaron en el diseño del estudio, contribuyeron a la interpretación de los resultados, revisaron críticamente y aprobaron el manuscrito final.

**Conflicto de interés:** Los autores declaran no tener conflicto de interés.

**Financiamiento:** CVV y GFG fueron financiados por el Fogarty International Center de los National Institutes of Health, National Institutes of Environmental Health Sciences, National Cancer Institute, Centers for Disease Control and Prevention (U01 TW0101 07). DFS ha sido financiado por el fondo de entrenamiento "Research training in chronic, non-communicable respiratory diseases in Peru" PulmPeru (1D43TW011502-01) de los National Institutes of Health, Fogarty International Center. El contenido es responsabilidad exclusiva de los autores y no representa necesariamente la opinión oficial de los National Institutes of Health.

**Citar como:** Vásquez-Velásquez C, Fernández-Delgado K, Fano-Sizgorich D, Quispe-Bravo B, Marquina-Quispe R, Ramírez-Herrera J, Accinelli R, Gamboa-Serpa H, Robles-Camarena R, Gonzales G. Criterios de uso de pruebas diagnósticas para la COVID-19 e implicancias de las variantes del SARS-CoV-2. Diagnóstico (Lima).2022;61(1):5-12.

**DOI:** <https://doi.org/10.33734/diagnostico.v61i1.340>

**Correspondencia:** Diego Alejandro Fano Sizgorich. Av. Honorio Delgado 430, San Martín de Porres, Lima.

**Correo electrónico:** [diego.fano.s@upch.pe](mailto:diego.fano.s@upch.pe) **Teléfono:** 51-1-319-0000 (anexo: 233213).

# DIAGNÓSTICO

Revista Médica de la Fundación Instituto Hipólito Unanue

Toda la información médica que ofrece la



FUNDACIÓN  
INSTITUTO HIPÓLITO UNANUE

está en Internet

- Versión en línea de la revista
- Buscador Temático dentro de la revista
- Noticias Médicas
- Informaciones sobre la Fundación

---

- Premio Medalla de Oro Hipólito Unanue
- Premio Hipólito Unanue a los Mejores Trabajos de Investigación en las Ciencias de la Salud
- Premio Hipólito Unanue a la Mejor Edición Científica sobre Ciencias de la Salud
- Apoyo Económico a la Investigación Científica
- Becas de Honor
- Actividades Científicas en Provincias - Cursos Multidisciplinarios

www.fihu.org.pe