



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

3. Maisch B, Alter P. Treatment options in myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: Focus on i.v. immunoglobulins. *Herz*. 2018;43:423-30.
4. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun*. 2020;109:102433.
5. Babapoor-Farrokhran S, Gill D, Walker J, Rasekhi RT, Bozorgnia B, Amanullah A. Myocardial injury and COVID-19: Possible mechanisms. *Life Sci*. 2020;253:117723.

Herminia Lozano Gómez*, Ana Pascual Bielsa
y María José Arche Banzo

Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: fiex_hermi1990@hotmail.com
(H. Lozano Gómez).

<https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.07.010>

0025-7753/ © 2020 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Virtudes y dificultades en los test diagnósticos de la infección por el SARS-CoV-2



Strengths and weakness of diagnostic tests of SARS CoV-2 infection

Sr. Editor:

El SARS-CoV-2 es un virus RNA perteneciente a la familia de los coronavirus que causa la COVID-19. Desde que se describieron los primeros casos en China hasta la actual pandemia, esta enfermedad ha supuesto un reto clínico importante para el sistema sanitario de todos los países. Desde el punto de vista clínico, se puede manifestar de diversas formas: desde asintomáticos, pasando por neumonías bilaterales hasta síndromes de distrés respiratorio del adulto¹. Hasta la fecha, su diagnóstico se ha basado sobre todo en pruebas que confirmen la presencia del SARS-CoV-2, ya que la sintomatología que presentan los pacientes puede ser común a otros virus, bacterias o incluso a algunas bacterias atípicas y no debemos olvidarnos de evaluarlos para descartarlos como posibles agentes causales de la enfermedad que observemos. Ante la sospecha del SARS-CoV-2 como causante de la infección, la determinación mediante la reacción en cadena de la polimerasa inversa (del inglés *reverse-transcription polymerase chain reaction* [RT-PCR]) en tiempo real ha sido hasta el momento la prueba *gold-standard*². Sin embargo, a pesar de que las RT-PCR suelen poseer una alta sensibilidad y especificidad, los clínicos nos hemos encontrado en varias

ocasiones con pacientes con alta sospecha clínica (criterios epidemiológicos, clínicos, analíticos y radiológicos) y con resultados de PCR reiteradamente negativos. Por ello, nos preguntamos, en primer lugar, si la fuente desde la que se ha obtenido la muestra era la idónea, ya que se realiza a través de un exudado nasofaríngeo debido a que es en esa región donde el virus experimenta una tasa de mayor replicación. Sin embargo, también se podrían emplear otras muestras alternativas como el exudado orofaríngeo, esputo, saliva o el lavado broncoalveolar (esta última implicando mayor riesgo para el personal que realiza su obtención). En segundo lugar, nos planteamos si la muestra ha sido obtenida y transportada hacia el laboratorio de forma adecuada y sin contaminación y, en tercer lugar, si la muestra ha sido procesada de manera óptima para obtener el máximo rendimiento de la prueba.

Dado que la RT-PCR es una prueba que requiere al menos 4-6 h en su realización y sus costes son elevados, los esfuerzos recientes en el diagnóstico de la COVID-19 se han centrado también en los inmunoensayos (del inglés *enzyme-linked immunosorbent assay* [ELISA]) y en los test rápidos de antígenos y anticuerpos (tabla 1). Por un lado, el test ELISA es una prueba inmunoenzimática que determina la presencia de anticuerpos IgM e IgG, o una combinación de IgM+IgA. El coste de esta prueba es bajo, y se realiza en unas 3,5-4 h. Por otro lado, los test rápidos realizan una cromatografía en formato de ensayo de flujo lateral y permiten obtener de manera sencilla resultados en 20-60 min, pero con una baja sensibilidad.

Cabe destacar que los test rápidos de anticuerpos y las pruebas de ELISA proporcionan información adicional del estado inmunita-

Tabla 1
Comparativa de las diferentes pruebas diagnósticas principales frente a la COVID-19

	RT-PCR	Test ELISA	Test rápidos de anticuerpos
Tipo de muestra	Frotis nasofaríngeo u orofaríngeo	Suero o plasma	Suero o plasma
Objetivo	Detección de ARN del virus SARS-CoV-2 mediante la amplificación exponencial del ADN complementario detectada en tiempo real	Detección de anticuerpos IgM/IgG o de anticuerpos IgG RBD (dominio de unión al receptor de la proteína del virus) mediante un ensayo colorimétrico	Detección de anticuerpos IgM/IgG mediante el cambio de color de la tira en el ensayo de flujo lateral
Ventajas	Prueba diagnóstica <i>gold-standard</i> : detecta la presencia del virus directamente con resultados más precisos al inicio de la enfermedad	Precio bajo, detección robusta del estado de seroconversión, puede detectar IgM/IgG de manera precisa varios días después del inicio de la infección	Precio muy bajo, fácil de usar (puede realizarse tanto en el punto de atención, como en casa), resultados rápidos (20-60 minutos) y detección precisa de IgM/IgG varios días después del inicio de la infección
Limitaciones	Es una prueba laboriosa y de coste elevado, necesita numerosos reactivos y equipos especializados. Puede perder sensibilidad a partir de cinco días desde el inicio de los síntomas y es susceptible a errores en la recolección de la muestra. Tiempo de ejecución de 4 a 6 horas	Baja sensibilidad en los primeros días de enfermedad. Requiere pruebas rigurosas de reactividad cruzada con otra respuesta inmune y es necesario que se realice en el laboratorio con equipos especializados. Tiempo de ejecución de 3,5 a 4 horas	Baja sensibilidad en los primeros días de enfermedad. Requiere pruebas rigurosas de reactividad cruzada

rio del paciente con respecto a la prueba RT-PCR³ (tabla 1), aunque aún se desconoce si pueden indicar que el paciente es inmune a futuras reinfecciones. Estas técnicas tienen como puntos débiles que poseen una baja sensibilidad (cercana al 50%) en los primeros 7 días de la enfermedad (aumentando con el paso de los días hasta el 88%) y que están afectadas por el estado inmunitario del paciente⁴. Por estos motivos, la información proporcionada por estos test es de poca utilidad en muchos casos y en algunos es incluso nula, como es el caso de pacientes con algunos tipos de inmunodeficiencias. Sin embargo, la rapidez de los test rápidos para proporcionar los resultados, su sencillez a la hora de su realización y su precio son sus virtudes más relevantes². Además, la confirmación de casos sospechosos de COVID-19 mediante pruebas serológicas podría ayudar a reducir el riesgo de exposición de los pacientes, así como evitar la realización de RT-PCR y reservar así su uso para otros pacientes⁵.

Por todo ello, a pesar de que los actuales test diagnósticos para un nuevo virus poseen algunas deficiencias, poco a poco se van mejorando los rendimientos y subsanando los posibles errores de las tomas de muestras y de la localización del muestreo, haciendo de ellas un pilar fundamental para que el clínico disponga de ayuda en la toma de decisiones diagnóstico-terapéuticas.

Bibliografía

1. Wang D, Hu B, Hu Ch MD, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan China. *JAMA*. 2020;323:1061–9. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.

2. Castro R, Luz PM, Wakimoto MD, Veloso VG, Grinsztejn B, Perazzo H. COVID-19: a meta-analysis of diagnostic test accuracy of commercial assays registered in Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2020.04.003>.
3. Marson A, Hsu P, Bern C, Whitman J, Hiatt J, Mowery C, et al. COVID-19 Testing Project. [consultado 8 May 2020]. Disponible en: <https://covidtestingproject.org/about.html>.
4. Padoan A, Cosma Ch, Sciacovelli L, Faggian D, Plebani M. Analytical performances of a chemiluminescence immunoassay for SARS-CoV-2 IgM/IgG and antibody kinetics. *Clin Chem Lab Med*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1515/cclm-2020-0443>.
5. Long Q, Liu B, Deng H, Wu G, Deng K, Chen Y, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-020-0897-1>.

José María Hernández-Pérez^{a,*}, Elena Martín-González^b
y María Pino-Yanes^{b,c,d}

^a Servicio de Neumología, Hospital Universitario de N.S. de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España

^b Grupo de Genómica y Salud, Departamento de Bioquímica, Microbiología, Biología Celular y Genética, Universidad de La Laguna, San Cristóbal de La Laguna, Tenerife, España

^c CIBER de Enfermedades Respiratorias, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

^d Instituto de Tecnologías Biomédicas (ITB), Universidad de La Laguna, San Cristóbal de La Laguna, Santa Cruz de Tenerife, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jmherper@hotmail.com (J.M. Hernández-Pérez).

<https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.05.019>

0025-7753/ © 2020 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Linfoma difuso de células grandes B asociado a metotrexato en un paciente afecto de una leucemia linfoblástica aguda



Diffuse large B cell lymphoma associated with methotrexate in a patient with acute lymphoblastic leukemia

Sr. Editor:

Los procesos linfoproliferativos (PLP) asociados a inmunodeficiencia yatrogénica y relacionados con metotrexato son excepcionales fuera del contexto de los pacientes afectados de enfermedades autoinmunes¹, sin embargo, algún estudio sugiere que su incidencia es algo mayor en la última década¹. Aunque la etiología no está bien definida, metotrexato (MTX) es un inmunosupresor que inhibe la síntesis del ácido nucleico y esta podría causar un aumento en el número de copias de DNA del virus Epstein-Barr (VEB), este último teniendo una implicación bien conocida en el desarrollo de PLP^{2,3}. Los PLP asociados a MTX forman un espectro morfológico similar a los PLP postrasplante. No hay un consenso respecto al tratamiento, pero se considera que la estrategia de suspender el tratamiento con MTX y repetir las pruebas de imagen entre las 4-8 semanas posteriores sería la primera opción antes de iniciar un tratamiento quimioterápico^{2,4}.

Presentamos el caso de un varón de 52 años, alérgico a metamizol, exfumador, con antecedentes patológicos de reflujo gastroesofágico, diverticulosis colónica, tumor pancreático mucoso intraductal que requirió de una pancreatomecтомía cefálica en 2013. En agosto de 2016 a raíz de cuadro de astenia severa, se diagnosticó de una leucemia linfoblástica aguda (LLA) estudio de BCR-ABL y reordenamiento MLL negativos. Inició tratamiento quimioterápico

de inducción según protocolo del grupo PETHEMA de alto riesgo 2011 (prednisona, vincristina, daunorrubicina, l-asparaginasa y terapia intratecal), alcanzando una remisión completa con enfermedad mínima residual negativa (EMR). Realiza 3+3 ciclos de consolidación basados en MTX (dosis acumulada de 12 g/m²), citarabina y L-asparaginasa, manteniendo una buena eliminación de la EMR en todo momento. Inicia tratamiento de mantenimiento en febrero de 2017 con MTX 38,2 mg intramuscular semanal y mercaptopurina 100 mg oral que mantiene hasta mayo de 2018 con una dosis acumulada de MTX total de 25.212 mg. En mayo de 2018 inicia un cuadro de fiebre y odinofagia. En la exploración física se observó una tumoración de unos 4 cm en paladar blando con desplazamiento lateral izquierdo de la úvula. Se realizó una endoscopia nasal que mostró una lesión a nivel del cavum sin mostrar abombamiento ni absceso. Se realizó una tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada (PET/TC) que mostró captación metabólica en la lesión tumoral con un centro hipometabólico de necrosis afectando al cavum, así como adenopatías hipermetabólicas en los niveles II y III bilaterales. Se realizó una biopsia del cavum que mostró áreas de extensa necrosis con reemplazo de tejido viable por láminas de células grandes atípicas con frecuentes mitosis. En la inmunohistoquímica las células atípicas resultaron positivas para CD20, PAX5, Bcl-6 focalmente, MUM1, EBER y con un índice proliferativo Ki-67 del 90%. El diagnóstico histológico fue de PLP asociado a inmunodeficiencia yatrogénica y planteaba diagnóstico diferencial entre una úlcera mucocutánea y un linfoma difuso de células grandes (LDCG). La histología y la extensión a ganglios linfáticos regionales hacían el cuadro más compatible con un LDCG.

Con todos estos resultados se orientó como un proceso linfoproliferativo B VEB positivo compatible con un LDCG asociado a inmunodeficiencia yatrogénica.