

Persistencia de IgM SARS-CoV-2 en pacientes que completaron cuarentena para COVID-19 en Arequipa, Perú

Gamarra Manrique Renzo Reynaldo^{1,2}, Moscoso Pinares Sara Angélica²,
Riveros Alvaro Jael Doria³.

1, Facultad de Medicina, Universidad Católica de Santa María, Arequipa, Perú

2, Red Asistencial Arequipa ESSALUD

3, Escuela de Posgrado Universidad Católica de Santa María, Arequipa, Perú

Enviado: 2 de febrero de 2021

Aceptado: 10 de enero de 2023

Autor de correspondencia: Renzo Reynaldo Gamarra Manrique. E-mail: renzo.gamarra@essalud.gob.pe

RESUMEN

Objetivo: Analizar las características clínicas de pacientes convalecientes para COVID-19, que presentan persistencia de IgM.

Métodos: Estudio analítico. Se evaluaron 614 pacientes, a partir del día 21 hasta 175 posteriores al inicio de los síntomas. Resultaron 19 casos con IgM positivo (3,1%). Un grupo control se utilizó para comparar las variables clínicas, agrupándolas por categorías y aplicando la prueba chi-cuadrado o exacta de Fisher ($p < 0,05$).

Resultados: A partir del término de cuarentena (día 21), se registraron casos de IgM positiva, alcanzando el mayor número durante el intervalo de 44-65 días (42,1%). Se encontró asociación entre la presencia de IgM positiva y enfermedades autoinmunes ($p = 0,02$).

Conclusiones: Hay persistencia de positividad para IgM SARS-CoV-2 hasta 175 días después del inicio de síntomas, asociado principalmente a reacción cruzada con enfermedades autoinmunes. Se aporta información útil para aclarar las causas y ayudar en la conducta médica.

Palabras clave: infecciones por coronavirus; serología; inmunoglobulina M, reacciones falso positivas; enfermedades autoinmunes

(fuente: DeCS-BIREME).

Persistence of IgM SARS-COV-2 in patients who completed quarantine for COVID-19, in Arequipa, Peru

ABSTRACT

Objective: To analyze clinical characteristics of convalescent patients for COVID-19 who show persistence of IgM.

Materials and methods: Analytical study; 614 patients were evaluated from day 21 to 175 after onset of symptoms. There were 19 cases with positive IgM (3.1%). A control group was used to compare clinical variables, grouping them into categories and applying chi-squared test or Fisher's exact test ($p < 0.05$).

Results: Cases of positive IgM were recorded from the end of quarantine (day 21), reaching the highest number during the 44-65-day interval (42.1%). An association was found between the presence of positive IgM and autoimmune diseases ($p = 0.02$).

Conclusions: There is persistence of SARS-CoV-2 IgM positivity up to 175 days after the onset of symptoms, mainly associated with cross-reactivity with autoimmune diseases. This provides useful information to clarify causes and help in medical management.

Keywords: coronavirus infections; serology; immunoglobulin M, false positive reactions; autoimmune diseases (source: MeSH).

INTRODUCCIÓN

El coronavirus es un virus ARN monocatenario del género Betacoronavirus. Se le denomina SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), siendo el agente etiológico de la enfermedad conocida como COVID-19 (coronavirus disease 2019). El SARS-CoV-2 es el tercer virus zoonótico del género con capacidad de infectar a humanos (1). Los otros dos son el SARS-CoV y el MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome).

Las pruebas rápidas basadas en la reacción antígeno-anticuerpo SARS-CoV-2, son utilizadas para el diagnóstico inicial y seguimiento(2). Son mayormente cualitativas y requieren técnicas de detección como luminometría, contraelectroforesis, enzimoanálisis e inmunofluorescencia. A pesar de la variación, se considera que la sensibilidad y especificidad son menores a 90-95% en los diversos reportes (2,3).

La inmunidad celular y humoral juegan un papel importante en la eliminación de las infecciones virales. La memoria inmunológica de los linfocitos, generadas después de la exposición aguda (4), son fundamentales para proteger de una enfermedad grave tras la reexposición al SARS-CoV-2. Los anticuerpos se diseñan en los linfocitos B, principalmente contra la glicoproteína S (Spike), presente en la envoltura de la membrana viral (5), así como a las presentes en la nucleocápside. La proteína S sirven para fusionarse con la membrana de la célula huésped, representando el fragmento inmunogénico del complejo RBD (receptor-binding domain).

Tras la infección inicial, la inmunoglobulina IgM se detecta a partir de los 3-5 días del inicio de los síntomas y desaparece hacia el día 21. Esta proteína tiene capacidad de interaccionar con otras cuatro moléculas de IgM, a través de su región Fc (fragment crystallizable). El kit de prueba rápida IgG/IgM es un ensayo inmunocromatográfico cualitativo para la detección de anticuerpos IgG e IgM contra SARS-CoV-2, tanto en muestras de sangre, suero, plasma y saliva(6). Las ventajas de esta prueba es que están disponibles en la misma consulta médica, son fáciles de procesar y proporcionan los resultados en 20-60 minutos. Sin embargo, dado que no replican secuencias de ARN virales, tienen menor sensibilidad (7).

La persistencia de valores positivos para IgM, se han reportado en algunos casos de pacientes con

diagnóstico de COVID-19, semanas después del evento agudo y cumplida la cuarentena. Las causas principales son:

a) Reacciones cruzadas. Este fenómeno se ha verificado entre RF (Rheumatoid Factor) y la IgM SARS-CoV-2 en pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas, principalmente si tienen RF elevado, como artritis reumatoide y síndrome de Sjögren activo (8). El RF es un autoanticuerpo IgM producido contra la porción Fc de la inmunoglobulina G. También hay reacciones cruzadas en infecciones concomitantes con virus de la influenza A, influenza B, Mycoplasma pneumoniae, Legionella pneumophila y VIH (8). La mayoría de centros de referencia usan la RT-PCR (reverse-transcription polymerase chain reaction) como el gold-standard (2, 9), para limitar este factor de confusión.

b) Tiempo de convalecencia dentro de rango de vida media de IgM. La sensibilidad de las pruebas de anticuerpos está relacionada con el momento en que se realiza la prueba. Las pruebas de anticuerpos IgG e IgM entre los días 8 y 14 después del inicio de los síntomas puede ser positivas en 34-70% de las personas con COVID-19, dependiendo tanto del tiempo de inicio de la infección, como la técnica usada, el estado inmune del paciente y si es un proceso leve o moderado (10). Incluso durante la seroconversión puede detectarse un pico IgM cercano al 94,3% del valor inicial el día 15 de inicio de la enfermedad (11). Los inmunocomplejos COVID-19 también pueden dar positivo si hay IgM formando parte de ellos; con estudios que lo incriminan como parte del espectro patológico de daño en órganos (12).

c) Falso positivo de IgM durante la primera evaluación por COVID-19. La positividad del test serológico, sin tener infección, se da por la baja sensibilidad intrínseca (2,7,9). Por lo tanto, en una segunda evaluación serológica, con infección COVID-19, la probabilidad de verdadero positivo es mayor, puesto que es portador de la enfermedad. En este escenario la primera evaluación constituiría un falso positivo.

d) Falsos positivo tras cumplir cuarentena. Un valor cualitativo positivo de IgM guarda menor sensibilidad y especificidad en escenario de convalecencia. Los estudios muestras reportes variados (2,3,5,7), considerando el día de inicio de los síntomas y el tipo de técnica usada, con rangos que van desde 34 hasta 95%.

Este estudio buscó analizar las características clínico-serológicas de los pacientes convalecientes de COVID-19, en un hospital de referencia de Perú, quienes habiendo cumplido la cuarentena protocolizada, volvían a presentar IgM SARS-CoV-2. Asimismo, se buscó clarificar la causa de

esta IgM persistente, con la finalidad de ayudar en la conducta médica a asumir con este resultado, lo cual podría ser considerado en otros países. Actualmente no hay un protocolo que defina claramente la conducta en estos casos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño

Se realizó un estudio observacional, analítico, tipo casos y controles, desde abril hasta octubre del 2020. Los datos se encontraban disponibles en las Historias Clínicas electrónicas de pacientes COVID-19, atendidos en el Centro de Referencia HNCASE (Hospital Nacional Carlos Segura Escobedo) de Arequipa, Perú.

Selección y descripción de los participantes

La muestra probabilística seleccionó 614 pacientes. De esta muestra resultaron 19 casos convalecientes con IgM positivo (3,1%), reportándolos a partir del día 21 hasta 175 posteriores al inicio de los síntomas. El grupo control (20 pacientes convalecientes con IgM negativa), también fueron seleccionados aleatoriamente. El criterio de inclusión fue tener antecedente de diagnóstico definitivo para COVID-19 (criterios clínicos, epidemiológicos, imagenológicos y de laboratorio), así como haber culminado la cuarentena protocolizada de 21 días.

El desenlace fue la positividad de IgM SARS-CoV-2, evaluada con la prueba cualitativa de inmunoensayo CTK Biotech-COVID-19 (OnSite®) para anticuerpos IgM-RBD (protein S) y su relación a variables dependientes semiológicas (edad,

sexo, otras infecciones respiratorias concomitante a COVID-19, persistencia de signos y síntomas, antecedente de hospitalización y enfermedades concomitantes). El criterio de categorización se realizó según el antecedente y los datos diagnósticos disponibles en la Historia Clínica. Sólo fueron consignados los diagnósticos médicos numéricos realizados antes o durante el proceso COVID-19.

Análisis estadístico

Para el Análisis bivariado las variables se describieron por categorías, comparando las frecuencias con la prueba chi-cuadrado o exacta de Fisher, según si la frecuencia categórica tuviera un punto de quiebre de 5. La bondad de Ajuste se realizó con la prueba de Yates. La significación estadística se estableció en $p \leq 0,05$. Se utilizó el SPSS, versión 16.

Consideraciones éticas

Se cumplieron con los principios de Helsinki. Los datos de identificación de los pacientes fueron anonimizados para proteger su confidencialidad. Se obtuvo consentimiento informado de los pacientes, así como autorización del Comité Institucional de Ética en Investigación del HNCASE. El estudio no conllevó a ningún riesgo para los pacientes.

RESULTADOS

Se encontraron 19 pacientes con resultado cualitativo de IgM anti-SARS-CoV positivo, en una muestra de 614 pacientes poscuarentena. En la Tabla 1 se evidencia que a partir del término de cuarentena (día 21), se registraron casos de IgM positiva, alcanzando

el mayor valor durante el intervalo de 44-65 días. En el intervalo 88-109 hubo una caída notable de casos y ausencia de casos en los días subsiguientes con un registro positivo a los cinco meses.

Tabla N° 1: Positividad de IgM según el tiempo de cuarentena

VARIABLE	IgM+
	N° Casos (%)
Días desde culminación de cuarentena	
21-43	3 (15,8)
44-65	8 (42,1)
66-87	6 (31,5)
88-109	1 (5,3)
110-131	-
132-153	-
154-175	1 (5,3)
TOTAL	19 (100)

Fuente: Historias Clínicas del HNCASE

En total, 19 pacientes tuvieron positividad para IgM poscuarentena (Tabla 2). El grupo control (20 pacientes), también tenían evaluaciones poscuarentena, con resultado de IgM negativa. No se registró diferencia estadísticamente significativa en las variables de edad, sexo, otros procesos respiratorios, antecedente de hospitalización ni en números de enfermedades concomitantes.

Tabla N° 2: Características de pacientes según IgM anti-SARS-CoV positivo o negativo en poscuarentena

VARIABLE	IgM+	IgM-		
	N° Casos (%)	N° Controles (%)	x2	Valor de p
EDAD (años)				
18-29	1 (5,3)	2 (10,0)	0,307	0,579
30-59	5 (26,3)	1 (5,0)	3,400	0,065
60-69	8 (42,1)	12 (60,0)	1,248	0,263
70-80	5 (26,3)	4 (20,0)	0,218	0,639
>90	-	1 (5,0)	0,975	0,323
SEXO				
Masculino	7 (36,8)	9 (45,0)	0,268	0,604
Femenino	12 (63,2)	11 (55,0)	0,268	0,605
OTROS PROCESOS RESPIRATORIOS DURANTE COVID-19				
Sí	3 (15,8)	5 (25,0)	0,507	0,463
No	16 (84,2)	15 (75,0)	0,099	0,752
PERSISTENCIA DE SÍNTOMAS				
Leve	15 (78,9)	18 (90,0)	0,915	0,340
Moderado	4 (21,1)	2 (10,0)	0,914	0,339
Severos	-	-		-
PACIENTES SEGÚN NÚMERO DE ENFERMEDADES CONCOMITANTES				
1 Concomitanciaa	12 (63,1)	9 (45,0)	0,665	0,414
2 Concomitanciasb	4 (21,1)	6 (30,0)	0,074	0,785
3 Concomitanciasc	3 (15,8)	5 (25,0)	0,099	0,752
HOSPITALIZACIÓN				
No requirió	13 (68,4)	12 (60,0)	0,300	0,583
Servicio Medicina	5 (26,3)	7 (35,0)	0,344	0,557
UCId	1 (5,3)	1 (5,0)	0,011	0,970
TOTAL	19 (100)	20 (100)		

Fuente: Historias Clínicas del HNCASE

^aIncluye todas las enfermedades descritas, excepto artritis reumatoidea, tiroiditis autoinmune y neumopatías.

^bIncluye neumopatías, enfermedades autoinmunes, diabetes, obesidad, cáncer e hipertensión arterial. ^cIncluye hipertensión arterial, lupus eritematoso, tiroiditis, diabetes, neumopatías, artritis reumatoidea, obesidad, síndrome del ojo seco y cáncer. ^dUCI: Unidad de cuidados intensivos.

La única variable que mostró asociación a presentar IgM positiva fue la presencia de enfermedades autoinmunes, con significación estadística ($p=0,02$). En la tabla 3 se disponen el criterio de categorización numérico. Hubo pacientes con más de un diagnóstico médico, lo cual se registró como antecedente o durante el proceso de evaluación COVID-19.

Tabla N° 3: Enfermedades concomitantes presentes en los pacientes según IgM anti-SARS-CoV positivo o negativo en poscuarentena

VARIABLE	IgM+	IgM-	x2	Valor de p
	N° enfermedades (%)	N° enfermedades (%)		
Enfermedades Autoinmunes*	8 (42,1)	2 (10,0)	5,267	0,021
Cáncer	-	1 (5,0)	0,975	0,323
Neumopatías	4 (21,1)	3 (15,0)	0,242	0,622
Diabetes	5 (26,3)	8 (40,0)	0,821	0,364
Hipertensión	6 (31,5)	10 (50,0)	1,366	0,242
Obesidad	3 (15,7)	2 (10,0)	0,292	0,588

*Artritis reumatoide (3 casos), Síndrome de ojo seco (1 caso), Lupus eritematoso sistémico (2 casos), tiroiditis autoinmune (2 casos).

Fuente: Historias Clínicas del HNCASE

DISCUSIÓN

El único grupo con relación estadística a IgM persistente fueron los pacientes con enfermedades autoinmunes. La reacción cruzada entre FR y IgM-SARS-CoV-2 está reportada principalmente en artritis reumatoide y síndrome de Sjögren (8). En la mayoría de estudios clínico-epidemiológicos la presencia de colagenopatías no se correlaciona con otros parámetros. En Estados Unidos no suelen ser considerados como un grupo de riesgo para desarrollar formas graves de COVID-19 (13), incluso si reciben medicamentos inmunosupresores. Tienen la misma probabilidad de contagiarse que la población sin esta concomitancia. El verdadero riesgo de complicaciones está relacionado con otros factores de riesgo, como la edad, obesidad y diabetes (14).

Esta reacción cruzada entre IgM unida a otros complejos proteicos, constituye un problema a la hora de verificar la sensibilidad y especificidad. El fenómeno se reporta con determinadas técnicas validadas, como las que cruzan positividad para enfermedades inflamatorias crónicas (artritis reumatoide y síndrome de Sjögren activo), virus (influenza A, influenza B, VIH) y bacterias

(*Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*) (8). Asimismo, hay más de cuatro ensayos diferentes que reportan reacción cruzada entre IgM-SARS-CoV-2 y dengue (15). Por lo tanto, es importante aclarar el método de análisis de IgM. Cuando se utiliza GICA (gold immunochromatography assay) y ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), se valora indirectamente el nivel de IgM-SARS-CoV-2 en el suero. Al complementar estas técnicas con la prueba de disociación de urea, consistente en separar la IgM medible del complejo SARS-CoV-2, se disminuye la frecuencia de falsos positivos (8). En este mismo contexto de reacción cruzada IgM-Factor Reumatoide, se recomienda solicitar RT-PCR si hay otros criterios presentes (9,16).

La persistencia de síntomas no deben ser un criterio para considerar persistencia de COVID-19 o recontagio con enfermedad aguda. Los síntomas persisten mucho más allá de la resolución serológica IgM y las pruebas moleculares, sin asociación a edad, sexo ni hospitalización durante el evento agudo. En Italia el 71,4% de 31 845 casos evaluados seguían presentando algún síntoma, reportando molestias como tos, fiebre, disnea, miodinia,

anosmia y otros(17). En un reporte de 6 casos de aparente recidiva de COVID-19, confirmado con PCR (sin IgM), la mediana de edad fue de 45,2 años(18). Sólo dos casos tuvieron concomitancias (hipertensión y bronquitis crónica), siendo en su mayoría asintomáticos (4 casos), incluyendo a estos 2 pacientes con enfermedades concomitantes.

La persistencia y severidad de síntomas, de acuerdo a un estudio europeo, se reporta hasta en 6 meses después del inicio de enfermedad, con una ligera predominancia en mujeres (47%) que en varones (33%), así como una tendencia gradual a la mejoría sintomática (19). En este mismo estudio la persistencia de síntomas se asociaba al número de comorbilidades y síntomas durante la fase aguda de COVID-19.

El tiempo de convalecencia, dentro del rango de vida media de IgM, es una causa de persistencia del anticuerpo. Como antecedente, durante el seguimiento de SARS-CoV (20), los estudios para detectar IgG e IgM hasta 720 días después de la aparición de los síntomas, mostraron una proporción de IgG/IgM positivas para ELISA. Los rangos iban desde 0/0 (de 1 a 7 días), 88,6/71,4 (15 a 21 días), 96/88 (22 a 28 días), 100/17,1 (61 a 91 días) hasta 100/0 (181 a 720 días). La IgM fue indetectable el día 180. Algunos estudios evidencian persistencia de IgM cuando la enfermedad es severa (10,21). No siempre esta severidad y persistencia de IgM se asocia al número de comorbilidades, ya que se verifica en pacientes sin factores de riesgo conocidos, incluso llegando a presentar un ascenso del valor cuantitativo basal, más allá del séptimo día, tiempo cuando debería iniciar la seroconversión (21).

Asimismo, las pruebas de anticuerpos IgG e IgM entre los días 8 y 14 después del inicio de los síntomas identifican correctamente solo al 34-70% de las personas con Covid-19, dependiendo tanto del tiempo de inicio de la infección, como la técnica usada, el estado inmune del paciente para producir los anticuerpos y si fue un proceso leve o moderado (22). Por lo tanto, una buena estrategia es esperar un tiempo prudencial, considerando el tiempo de vida media (5 a 10 días). A partir del término de este intervalo los valores van declinando, tanto de IgM como del inmunocomplejo formado por IgG, IgM y otras proteínas: Dado que la seroconversión se ha reportado incluso en 36 días (23), es de esperar una persistencia de IgM sin asociación a enfermedad aguda.

En este mismo contexto los inmunocomplejos

son otra causa de reacción positiva para IgM, ya que son agregados moleculares formados tras la reacción antígeno-anticuerpo, con capacidad de activar y ligar complemento y otras proteínas(24). Los inmunocomplejos insolubles pueden formarse cuando hay un exceso de anticuerpos, circulando libremente hasta ser eliminados por el sistema reticuloendotelial(25). In-vitro pueden constituirse de proteínas e isotipos IgG1, IgG3, IgM, IgA y IgE, requiriendo otro tiempo de vida media proteico (14-21 días) para no ser captados por la prueba serológica IgM, ya que la prolongación de su detección se asocia a la presencia de IgBDs (immunoglobulin-binding domains), en procesos infecciosos(26). Este complejo o dominio IgBDs consiste en proteínas plegadas de aproximadamente 125 aminoácidos, presentes no sólo en la dinámica formativa de anticuerpos, sino en procesos que median las interacciones entre proteínas constitutivas (ejemplo en receptores tirosinkinasa).

Los inmunocomplejos en COVID-19 están siendo investigados como parte del proceso multidimensional de gravedad y muerte (27). Los primeros reportes de China ya asignaban al daño inmunopatológico como el causante de la falla multisistémica, afectando el hígado, riñón y tejido cardiaco (28).

Con el paso del tiempo los niveles de IgA e IgM son menos sostenidos. En Canadá, reportando niveles de IgM anti-RBD, en saliva de pacientes convalecientes para COVID-19, se encontró que a partir del día 115 los niveles de este anticuerpo podían detectarse a menos del 75,1% de su valor máximo, sin relacionarse a gravedad, sexo y edad del paciente (6). Los anticuerpos IgM contra el dominio RBD de SARS-CoV-2 pueden detectarse en convalecientes, junto a IgG y IgA, sin representar reinfección (29). Actualmente se considera que el dominio RBD es el objetivo principal de los anticuerpos neutralizantes del SARS-CoV-2 (5,29), lo cual está en concordancia a los reportes históricos de SARS-CoV20.

Los ensayos para detectar IgM de la nucleocápside son menos utilizados. Los estudios le asignan menor especificidad, así como por haber mejor correlación de otros anticuerpos (IgG-IgA) con parámetros pronósticos. Estas dos inmunoglobulinas muestran concordancia con gravedad del cuadro agudo y mayor riesgo de convalecencia sintomática (30). Tras el seguimiento hay una pérdida casi completa de los niveles de IgM-IgA (2,29-31). El anticuerpo IgM contra la proteína S tiene la ventaja de tener

mayor especificidad para el virus SARS-CoV-2, que la proteína N (nucleocapsid). Por lo tanto, es mejor preferir los ensayos que valoren la proteína S (2). Los falsos positivos de IgM durante la primera evaluación por COVID-19 se dan por la sensibilidad y especificidad baja intrínseca de las pruebas serológicas (7). Por ello, en una segunda evaluación serológica con proceso COVID-19 activo, puede resultar en un verdadero positivo (y por tanto la primera evaluación un falso positivo). Los IgM son anticuerpos grandes que pueden precipitar fácilmente en la muestra, formando una banda interpretada como positiva, siendo que el paciente no tenía la enfermedad, así como haber tenido otras infecciones virales. La suma de criterios (semiológico, epidemiológico, imagenológico y de laboratorio) puede aumentar la certeza diagnóstica. Cada criterio individual contribuye a decisiones erróneas. Un paciente con sintomatología respiratoria puede tener resfrío común u otra infección del tracto respiratorio superior (32), ya que la semiología es inespecífica (14). Los autores de este estudio recomiendan aplicar la suma de criterios y realizar una prueba molecular de la vía respiratoria superior durante el segundo reporte de IgM positiva.

En pacientes críticos la valoración de la infectividad latente después de 21 días de enfermedad no está suficientemente establecida (2,29). Hay reportes de persistencia de la detección de ARN viral más allá de 4 semanas en casos de gravedad, así como de IgM. En servicios hospitalarios, donde el término de la cuarentena no se correlaciona necesariamente con la no infectabilidad, es recomendable la determinación de dos pruebas moleculares RT-PCR negativas consecutivas. En este contexto la persistencia de IgG también podría considerarse adecuado para

CONCLUSIÓN

Hay persistencia de IgM SARS-CoV-2 hasta 175 días posteriores a la culminación de la cuarentena, en pacientes convalecientes de COVID-19. Las causas incluyen principalmente reacciones cruzadas con enfermedades reumatológicas (autoinmunes). Se mencionan como otras causas estar en el rango del tiempo de vida media de IgM y sus inmunocomplejos, así como falsos positivos

considerarlos no infectantes (29). La IgM no sería una prueba para ser solicitada en este escenario.

La seroprevalencia del proceso COVID-19 está justificado para guiar en la toma de decisiones del ente gobernante. Los estudios epidemiológicos para conocer el estado inmune no se dirigen a valorar el estado de IgM, sino la IgG, tal cual es la historia natural de toda infección (2,26,32). La seroprevalencia poblacional es privativa de la región considerada. En Estados Unidos la zona metropolitana de New York tiene 13,7% de seroprevalencia, semejante a otras regiones del estado, pero mayor a ciudades de la costa oeste, como lo Ángeles con 4,1% (33). En Europa (España) la seroprevalencia es menor a la reportada para New York, con 10,9% (34), basados en los valores intrínsecos de IgG. En América latina (Argentina), la seroprevalencia se reporta entre 11,1% y 19,5% (IgG), siendo mayor en mujeres (35). Como factor limitante, el tamaño muestral es la influencia más importante, pero refleja el escenario de los pacientes referidos con una condición relevante para el estudio: cumplir con los criterios de inclusión.

El esfuerzo mundial está ampliando la comprensión del proceso SARS-CoV-2. Este estudio busca cooperar con los escenarios de control. La positividad de IgM más allá de su tiempo de vida media, lleva a confundir y oscurecer la conducta asumida por el médico hacia el paciente. Es necesario reevaluar las causas de este resultado para tomar una decisión correcta. A medida que se vayan dando más estudios, se definirá el valor de la seroprevalencia y la reinfección sintomática, así como la real protección a largo plazo que brindará la inmunidad humoral y celular.

durante el primer diagnóstico y la reevaluación poscuarentena. Aun cuando no sea un proceso frecuente, requiere reevaluar cada caso y aplicar la suma de criterios (semiológico, epidemiológico, imagenológico y laboratorio). En la persistencia del escenario de confusión, la mejor conducta es solicitar una nueva prueba molecular para ARN viral.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zhang Z, Xiao K, Zhang X, Roy A, Shen Y. Emergence of SARS-like coronavirus in China: an update. *J Infect* 2020, 80 (5): e28-e29. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.010
2. Mercado M, Malagón-Rojas J, Delgado G, Rubio V, Muñoz L, Parra E, et al. Evaluation of nine serological rapid tests for the detection of SARS-CoV-2. *Rev Panam Salud Publica*. 2020; 44: e149. doi: 10.26633/RPSP.2020.149
3. Loeffelholz M, Yi-Wei Tang Y. Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections – the state of the art, *Emerging Microbes & Infections*, 2020. 9: (1): 747-756. doi: 10.1080/22221751.2020.1745095
4. Cañete P, Vinuesa C, COVID-19 makes B cells forget, but T cells remember, *Cell*, 2020, S0092-8674 (20): 31154-5. doi: 10.1016/j.cell.2020.09.013.
5. Barnes C, West A, Huey-Tubman K, Hoffmann M, Sharaf N, Hoffman P, et al. Structures of human antibodies bound to SARS-CoV-2 spike reveal common epitopes and recurrent features of antibodies, *Cell*, 2020, S0092-8674 (20): 30757-1. doi: 10.1016/j.cell.2020.06.025.
6. Isho B, Abe K, Zuo M, Jamal A, Rathod B, Wang J, et al. Persistence of serum and saliva antibody responses to SARS-CoV-2 spike antigens in COVID-19 patients. *Sci. Immunol*. 2020. 5 (52): eabe5511. doi: 10.1126/sciimmunol.abe5511
7. Sheridan C. Fast, portable tests come online to curb coronavirus pandemic. *Nat Biotechnol*. 2020; 38 (5): 515-518. doi: 10.1038/d41587-020-00010-2.
8. Wang Q, Du Q, Guo B, Mu D, Lu X, Ma Q, et al. A method to prevent SARS-CoV-2 IgM false positives in gold immunochromatography and enzymelinked immunosorbent assays. *J Clin Microbiol*. 2020; 58: e00375-20. doi: 10.1128/JCM.00375-20
9. Hernández-Pérez J, Martín-González E, Pino M, Strengths and weakness of diagnostic tests of SARS CoV-2infection. *Med Clin (Barc)*. 2020; 155 (10): 463–469. doi: 10.1016/j.medcli.2020.05.019
10. Stadlbauer D, Amanat F, Chromikova V, Teo C, McMahon M, Simon V. et al. SARS-CoV-2 Seroconversion in humans: a detailed protocol for a serological assay, antigen production, and test setup. *Curr Protoc Microbiol*, 2020; 57 (1): e100. doi: 10.1002/cpmc.100
11. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus. *Clinical Infectious Diseases*, 71 (16): 2027–2034. doi: 10.1093/cid/ciaa344
12. Lozada I, Nuñez C. COVID-19: respuesta inmune y perspectivas terapéuticas. *Rev. perú. med. exp. salud pública*. 2020, 37 (2): 312-319. doi: 10.17843/rpmesp.2020.372.5490
13. Mikuls T, Johnson S, Fraenkel L, Arasaratnam R, Baden L, Bermas B, et al. American College of Rheumatology guidance for the management of adult patients with rheumatic disease during the COVID-19 pandemic, *Arthritis Rheumatol*. 2020; 72 (8): 1241-1251. doi: 10.1002/art.41301
14. Renzo Reynaldo GM. Current Clinical-Epidemiological Profile of Patients with COVID-19 in Reference Hospital of Perú. *American J Epidemiol Public Health*. 2020; 4 (3): 081-085. doi: 10.37871/ajeph.id35
15. Nath H, Mallick A, Roy S, Sukla S, Basu K, De A, et al. Dengue antibodies can cross-react with SARS-CoV-2 and vice versa-Antibody detection kits can give false-positive results for both viruses in regions where both COVID-19 and Dengue co-exist. *medRxiv 2020 (Preprint): 20145797*. doi: 10.1101/2020.07.03.20145797
16. Vinyé M, Bausà R, Corominasa H. Cross-reactions between rheumatoid factor and IgM SARS-CoV-2. *Med Clin (Barc)*. 2020; 155 (9): 414–420. doi: 10.1016/j.medcli.2020.07.008
17. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA* 2020. 324 (6): 603-605. doi:10.1001/jama.2020.12603
18. Jiang M, Li Y, Han M, Wang Z, Zhang Y. Recurrent PCR positivity after hospital discharge of people with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Journal of Infection*, 2020. 81: 162–164. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.024
19. Stavem K, Ghanima W, Olsen K, Gilboe H, Einvik G. Persistent symptoms 1.5–6 months after COVID-19 in non-hospitalised subjects: a population-based cohort study. *Thorax*, 2020; 0: 1–3 (Epub ahead of print). doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-216377
20. Mo H, Zeng G, Ren X, Li H, Ke Ch, Tan Y. Longitudinal profile of antibodies against SARS-coronavirus in SARS patients and their clinical significance. *Respirology*, 2006, 11 (1):

- 49–53. doi: 10.1111/j.1440-1843.2006.00783.x
21. To K, Tsang O, Leung W, Tam A, Wu T, Lung D, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2020; 20 (5): 565-574. doi:10.1016/S1473-3099(20)30196-1
 22. Patel R, Babady E, Theel E, Pinsky B, St. George K, Tara C. Smith T, Bertuzzi S. Report from the American Society for Microbiology COVID-19 international summit, 23 March 2020: value of diagnostic testing for SARS-CoV-2/COVID-19. *mBio* 2020; 11 (2): e00722-20. Doi: 10.1128/mBio.00722-20.
 23. Lou B, Li T, Zheng SF, Su Y, Li Z, Liu W, et al. Serology characteristics of SARS-CoV-2 infection since exposure and post symptom onset. *Eur Respir J.* 2020: 2000763 [Epub ahead of print]. doi: 10.1183/13993003.00763-2020
 24. Gussin H, Russo K, Teodorescu M. Effect of circulating immune complexes on the binding of rheumatoid factor to histones. *Ann Rheum Dis* 2000; 59 (5): 351–358. doi.org/10.1136/ard.59.5.351
 25. Rojko J, Evans M, Price S, Han B, Waine G, DeWitte M, et al. Formation, Clearance, Deposition, Pathogenicity, and Identification of Biopharmaceutical-related Immune Complexes: Review and Case Studies. *Toxicologic Pathology*, 42: 725-764, 2014. doi: 10.1177/0192623314526475
 26. Hutt M, Färber-Schwarz A, Unverdorben F, Richter F, Kontermann R. Plasma Half-life Extension of Small Recombinant Antibodies by Fusion to Immunoglobulin-binding Domains. *The Journal of Biological Chemistry*, 2011, 287 (7): 4462-4469. doi: 10.1074/jbc.m111.311522
 27. Haberman R, Axelrad J, Chen A, Castillo R, Yan D, Izmily P, et al. Covid-19 in Immune-Mediated Inflammatory Diseases. Case Series from New York. *Engl J Med*, 2020; 383: 85-88. doi: 10.1056/NEJMc2009567
 28. Zhang L, Shen F, Chen F, Lin Z. Origin and evolution of the 2019 novel coronavirus. *Clin Infect Dis*, 2020. 71 (15): 882-883. doi: 10.1093/cid/ciaa112.
 29. Moderbacher C, Ramirez S, Dan J, Grifoni A, Hastie K, Weiskopf D, et al. Antigen-specific adaptive immunity to SARS-CoV-2 in acute COVID-19 and associations with age and disease severity. *Cell*, 2020, S0092-8674 (20): 31235-6. doi: 10.1016/j.cell.2020.09.038.
 30. Liu W, Liu L, Kou G, Zheng Y, Ding Y, Ni W, et al. Evaluation of nucleocapsid and spike protein-based ELISAs for detecting antibodies against SARS-CoV-2. *J Clin Microbiol.* 2020, 58 (6): e00461-20. doi: 10.1128/jcm.00461-20.
 31. Ju B, Zhang Q, Ge J, Wang R, Sun J, Ge X, et al. Human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. *Nature*, 2020. 584: 115–119. doi: 10.1038/s41586-020-2380-z
 32. Bosch A, Biesbroek G, Trzcinski K, Sanders E, Bogaert D. Viral and Bacterial Interactions in the Upper Respiratory Tract. *PLoS Pathogens*, 2013. 9 (1): e1003057. doi: 10.1371/journal.ppat.1003057
 33. Moscola J, Sembajwe G, Jarrett M, Farber B, Chang T, McGinn T, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 Antibodies in Health Care Personnel in the NewYork City Area. 2020. *JAMA.* 2020; 324(9): 893-895. doi:10.1001/jama.2020.14765
 34. Carabaña Morales J. Datos de encuesta para estimar la prevalencia de COVID-19. Un estudio piloto en Madrid capital. *Rev Esp Salud Pública.* 2020; 94: 17 de noviembre e202011159
 35. Muñoz L, Pifano M, Bolzán A, Varela T, Comes Y, Specogna M, et al. Vigilancia y Seroprevalencia: Evaluación de anticuerpos IgG para SARS-Cov2 mediante ELISA en el barrio popular Villa Azul, Quilmes, Provincia de Buenos Aires, Argentina. *Scielo (preprints).* doi: 10.1590/SciELOPreprints.1147