

## Reporte de caso

# Diagnóstico clínico de COVID-19 con pruebas moleculares negativas consecutivas

*Clinical diagnosis of COVID-19 with consecutive negative molecular tests*

**Andrés Ramírez-Vélez<sup>1</sup>, Sara Moreno<sup>1</sup>, Giovanni Moncayo<sup>2</sup>, Luisa Ramírez<sup>1</sup>, Pablo Arango<sup>1</sup>**

**Fecha correspondencia:**

Recibido: junio 5 de 2020.

Revisado: agosto 19 de 2020.

Aceptado: septiembre 6 de 2020.

**Forma de citar:**

Ramírez-Vélez A, Moreno S, Moncayo G, Ramírez L, Arango P. Diagnóstico clínico de COVID-19 con pruebas moleculares negativas consecutivas. Rev CES Med. 2020; Especial COVID-19: 104-110.

[Open access](#)

[© Derecho de autor](#)

[Licencia creative commons](#)

[Ética de publicaciones](#)

[Revisión por pares](#)

[Gestión por Open Journal System](#)

DOI: [http://dx.doi.org/10.21615/](http://dx.doi.org/10.21615/cesmedicina.34.COVID-19.14)

[cesmedicina.34.COVID-19.14](http://dx.doi.org/10.21615/cesmedicina.34.COVID-19.14)

ISSN 0120-8705

e-ISSN 2215-9177

**Sobre los autores:**

1. Médico, Clínica CES. Medellín, Colombia.

2. Médico urgentólogo, Clínica CES. Medellín, Colombia.

**Comparte****Resumen**

Una de las dificultades dentro de la pandemia actual por COVID-19 es la poca especificidad y sensibilidad de las pruebas diagnósticas. Distintas sociedades científicas han planteado algoritmos diagnósticos que incluyen pruebas moleculares, síntomas clínicos, pruebas de laboratorio e imágenes. En nuestro medio se utiliza la prueba de RT-PCR, obtenida de lavado nasofaríngeo, aun conociendo sus limitaciones en términos de sensibilidad. Se presenta el caso de un paciente masculino a quien finalmente se le confirma el diagnóstico de COVID-19 a pesar de tener múltiples pruebas moleculares negativas previas.

**Palabras clave:** Pruebas diagnósticas; COVID-19; SARS-CoV-2; Falso negativo.

**Abstract**

One of the difficulties within the current COVID-19 pandemic is the lack of specificity and sensitivity of diagnostic tests. Different societies have proposed diagnostic algorithms that include molecular tests, clinical symptoms, laboratory tests, and diagnostic imaging. In our setting, we use the RT-PCR in nasopharyngeal lavage, even knowing its limitations in terms of sensitivity. In this article, we present the case of a male patient in whom COVID-19 is confirmed even after multiple negative molecular tests.

**Keywords:** Diagnostic test; COVID-19; SARS-CoV-2; false negative.

**Introducción**

En diciembre de 2019 se desató una pandemia causada por el nuevo coronavirus (SARS-COV-2). La enfermedad respiratoria aguda por este agente (COVID-19) tiene un espectro que varía desde síntomas leves autolimitados hasta la progresión de una neumonía severa en un 15 %. Se estima que 5 % de los casos progresan a un síndrome de dificultad respiratoria aguda, daño multiorgánico y muerte (1,2).

La sospecha se basa en un conjunto de aspectos: nexos epidemiológico, manifestaciones clínicas, resultados de laboratorio y hallazgos radiológicos. La confirmación del caso sólo es posible gracias a la detección del genoma viral por medio de técnicas moleculares como la reacción de cadena de polimerasa cuantitativa en tiempo real (por sus siglas en inglés RT-PCR) (3).

Se presenta un caso que evidencia las limitaciones de las pruebas moleculares diagnósticas para COVID-19, en un paciente con múltiples pruebas con resultado negativo y en quien posteriormente se confirma el diagnóstico. Adicionalmente, se exponen los datos aportados por la literatura sobre el rendimiento de las pruebas moleculares y su valor en el proceso diagnóstico en COVID-19.

### Presentación del caso

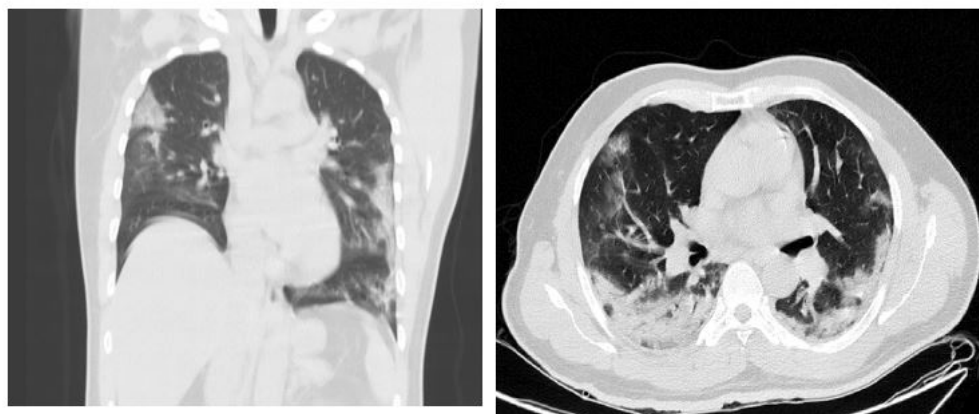
Un hombre de 55 años y sin antecedentes patológicos ni nexos epidemiológicos para infección por SARS-CoV-2 consultó a una institución de tercer nivel de complejidad, por un cuadro de dolor abdominal, deposiciones diarreicas, fiebre y síntomas generales, que progresaron a odinofagia, síntomas respiratorios y disnea. Desde urgencias, por cuadro clínico compatible y resultados paraclínicos altamente sugestivos de COVID-19 se clasificó como caso sospechoso (cuadro 1). Se solicitó la prueba molecular de reacción en cadena de polimerasa en tiempo real (RT-PCR) en muestra de lavado nasofaríngeo, según protocolo nacional.

**Cuadro 1.** Laboratorios de ingreso (día tercero de síntomas)

<b>Prueba</b>	<b>Resultado</b>
Hemoglobina (Hb)	12,6
Linfocitos	960
Plaquetas	224 000
Proteína C reactiva (PCR)	12
Creatinina	0,91
Relación PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (PAFI)	138
Dímero D	644
LDH	405
RT-PCR para COVID 19	Negativa

Se presenta un caso que evidencia las limitaciones de las pruebas moleculares diagnósticas para COVID-19, en un paciente con múltiples pruebas con resultado negativo y en quien posteriormente se confirma el diagnóstico.

Por deterioro en los índices de oxigenación y del estado clínico general fue trasladado a la unidad de cuidados intensivos para manejo ventilatorio invasivo. Se realizó tomografía de tórax de alta resolución, encontrando infiltrado en vidrio esmerilado subpleural periférico y patrón "Crazy paving" (o empedrado) comprometiendo los cuatro cuadrantes del parénquima pulmonar (figuras 1A y 1B). Estos hallazgos son altamente sugestivos de infección por COVID-19, por lo que se continuó manejo médico de soporte y protocolo para síndrome de dificultad respiratoria aguda bajo sospecha de infección por SARS-CoV-2.



Previo al alta, y como medida preventiva, al día 16 de síntomas se realiza una última prueba RT-PCR en lavado nasofaríngeo, esta vez con resultado positivo.

**Figura 1A y 1B.** Imágenes del TACAR con Infiltrados subpleurales bilaterales en bases y lóbulos medio, con patrón "Crazy Paving" de cuatro cuadrantes del parénquima pulmonar. Hallazgos sugestivos de infección por COVID-19.

Con el resultado negativo de la RT-PCR tomada al tercer día de síntomas, en contexto de alta sospecha clínica y según algoritmo diagnóstico de las guías de práctica clínica vigentes, se hace monitoreo clínico y paraclínico (cuadro 2). Se realizan pruebas de RT-PCR seriadas en aspirado traqueal (días 13 y 14 desde el inicio de los síntomas), resultando nuevamente negativas.

**Cuadro 2.** Exámenes de laboratorio

<b>Días de síntomas</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>11</b>	<b>12</b>	<b>13</b>	<b>14</b>	<b>15</b>	<b>16</b>
Día de estancia hospitalaria	0	1	2	3	4	5	8	9	10	11	12	13
Hemoglobina (g/dL)	12,6	11,9	11,6	11,4	11,4	11,3	12,4	10,9	11	11,5	12,2	12,8
Linfocitos (cel/mm <sup>3</sup> )	960	890	770	830	920	970	1330	730	1220	820	1030	1770
Plaquetas (x10 <sup>3</sup> cel/mm <sup>3</sup> )	224	255	275	290	316	365	400	365	315	288	285	293
Proteína C reactiva (mg/dL)	12	17,8	27,5				2,05	1,33				
Creatinina (mg/dL)	0,91	0,83	1,18	1,24			0,9		0,97	0,77	0,78	
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	138	161	204	195	239	470	292	273		223		296
Soporte Ventilatorio	CN	VMI	VMI	VMI	VMI	VMI	VMI	VMI	VMI	VMI	CN	NA
Posición Ventilatoria	NA	P	P	S	P	P	S	S	S	S	NA	NA
RT-PCR para COVID 19	-								-	-		+

CN: Cánula nasal; FiO<sub>2</sub>: Fracción inspirada de oxígeno; NA: No aplica; S: Supino; P: Prono; PaO<sub>2</sub>: Presión arterial de oxígeno; VMNI: Ventilación mecánica no invasiva;

Posterior a la mejoría transitoria de los parámetros ventilatorios y de los índices de oxigenación se logra extubar. Previo al alta, y como medida preventiva, al día 16 de síntomas se realiza una última prueba RT-PCR en lavado nasofaríngeo, esta vez con resultado positivo. El paciente es dado de alta con aislamiento estricto y con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2.

## Discusión

Ante la pandemia actual de COVID-19 es indispensable un diagnóstico etiológico para el adecuado manejo y control epidemiológico. La sospecha diagnóstica debe basarse en un conjunto de aspectos: nexos epidemiológicos, manifestaciones clínicas, resultados de laboratorio y hallazgos radiológicos. Sin embargo, la confirmación del caso sólo es posible gracias al aislamiento viral por técnicas moleculares, la detección de anticuerpos o la cuantificación de la carga viral.

Las tecnologías usadas para la detección de ácido nucleico del SARS-CoV-2 son la reacción de cadena de polimerasa cuantitativa en tiempo real (RT-PCR) y la técnica de secuenciación masiva de RNA, siendo esta última dispendiosa en función de tiempo y costo-efectividad (7).

Recientemente, en pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19, se ha descrito el comportamiento de las tasas de positividad de la prueba molecular según el tipo de muestra recolectada (cuadro 3) (8).

**Cuadro 3.** Sensibilidad (%) de las pruebas para el diagnóstico por COVID-19 (8)

<i>Espécimen para PCR</i>	<i>Sensibilidad</i>
Lavado broncoalveolar	93
Espujo o aspirado traqueal	73
Aspirado nasofaríngeo	63
Heces	29
Sangre	1
Orina	0

El principal problema de las pruebas diagnósticas moleculares disponibles es la poca sensibilidad. Esto explica por qué distintas sociedades recomiendan repetir las pruebas moleculares los días 3 y 14 de síntomas, en el caso de un paciente altamente sospechoso y pruebas moleculares negativas.

El principal problema de las pruebas diagnósticas moleculares disponibles es la poca sensibilidad. Esto explica por qué distintas sociedades recomiendan repetir las pruebas moleculares los días 3 y 14 de síntomas, en el caso de un paciente altamente sospechoso y pruebas moleculares negativas (4,9,10). Igualmente, se recomienda apoyar la sospecha diagnóstica con resultados de laboratorio: elevación de la LDH y del dímero D, trombocitopenia y linfopenia, además de los hallazgos imagenológicos (5). Incluso, desde el inicio de la pandemia se han publicado diferentes reportes de caso con pacientes con clínica altamente sugestiva de infección por SARS CoV-2 con prueba negativa seriada y se han apoyado del uso de las imágenes cuando las pruebas moleculares son negativas (10,11).

Inicialmente, el virus tiene una pobre replicación. Se ha descrito un pico de replicación 12-14 días después del inicio de los síntomas. Los patrones de replicación son diferentes dependiendo del fluido corporal y la positividad varía según el día de toma de la muestra (11). Incluso al alta el paciente pudiera ser infectante aun estando asintomático (5,13) e implicando que debería permanecer aislado.

Se ha descrito una sensibilidad que oscila entre 50-79 % dependiendo del tipo de muestra recolectada y del tiempo de recolección en relación con el inicio de los síntomas, con una especificidad reportada en todos los tipos de muestras del 100 %. La frecuencia de resultados positivos también se ve afectada por la severidad clínica, factores de riesgo del paciente, el momento y lugar de toma de la muestra (12,14).

Existen estudios tanto en SARS-CoV, MERS y SARS-CoV-2 que demuestran positividad de la RT-PCR en saliva hasta de un 91,7 % pudiendo ser auto-recolectada por el paciente (8). Esto implica que pudiera ser una muestra no invasiva y prometedora para realización del diagnóstico, seguimiento y automonitoreo ambulatorio (15–17). Aún requiere de estudios que aporten peso estadístico para sugerir un cambio en los protocolos.

Por la elevada tasa de falsos negativos que existe con relación a las pruebas moleculares se han propuesto las pruebas imagenológicas como la radiografía y la TACAR como apoyo diagnóstico (18). Estas pueden identificar hallazgos típicos de COVID-19 (cuadro 4) incluso en contexto de RT-PCR negativas (18–21), convirtiéndose en una herramienta de decisión, pues el sub-diagnóstico representa resultados catastróficos para el paciente mismo, el personal de salud y para la salud pública.

Ante la sospecha clínica, apoyada en hallazgos paraclínicos y radiológicos típicos, se debe mantener el aislamiento aun teniendo una prueba molecular negativa, la cual deberá ser repetida cada 72 horas hasta que existan otras opciones diagnósticas con mejor rendimiento.

**Cuadro 4.** Sensibilidad de las imágenes en infección por CoVID-19 (22)

<i>Imagen</i>	<i>Hallazgos</i>	<i>Sensibilidad</i>
Rx de tórax	Opacidad unilaterales	25 %
	Opacidades bilaterales	75 %
TACAR	Consolidación, vidrio esmerilado, Crazy paving	56-98 %

Rx: Rayos x; TACAR: Tomografía axial computarizada de alta resolución

El paciente descrito tenía hallazgos sugestivos de infección por SARS-CoV-2, con resultados de laboratorio e imágenes radiológicas típicas, por lo cual a pesar de tres pruebas negativas de RT-PCR se continuó con la sospecha diagnóstica de COVID-19. Finalmente, se pudo confirmar la sospecha diagnóstica 26 días posterior al inicio de los síntomas, con resultados clínicos satisfactorios.

## Conclusión

La pandemia mundial por COVID-19 ha llevado a distintos grupos de trabajo a implementar estrategias diagnósticas y terapéuticas basado en la poca evidencia actual. Ante la sospecha clínica, apoyada en hallazgos paraclínicos y radiológicos típicos, se debe mantener el aislamiento aun teniendo una prueba molecular negativa, la cual deberá ser repetida cada 72 horas hasta que existan otras opciones diagnósticas con mejor rendimiento.

## Consideraciones éticas

Para la revisión de la historia clínica y el uso de las imágenes diagnósticas del presente caso se contó con la aprobación y el consentimiento informado del paciente.

**Conflictos de intereses:** No se declaran.

## Bibliografía

1. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62.
2. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-13.
3. CDC. Information for Laboratories about Coronavirus (COVID-19) [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/guidelines-clinical-specimens.html>
4. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270-3.
5. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*. 2020;
6. Instituto Nacional de Salud. Orientaciones para la vigilancia en salud pública de la COVID-19. 2020.
7. Saavedra Trujillo CH. Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-COV-2/COVID 19 en establecimientos de atención de la salud. Recomendaciones basadas en consenso de expertos e informadas en la evidencia. *Infectio*. 2020;24(3):1.
8. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med*. 2020;
9. Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo. Declaración del Consenso en Medicina Crítica para la atención multidisciplinaria del paciente con sospecha o confirmación diagnóstica COVID-19 [Internet]. 2020. Disponible en: <http://www.amci.org.co/consenso-covid19>
10. Huang P, Liu T, Huang L, Liu H, Lei M, Xu W, et al. Use of Chest CT in Combination with Negative RT-PCR Assay for the 2019 Novel Coronavirus but High Clinical Suspicion. *Radiology*. 2020;295(1):22-3.
11. Winichakoon P, Chaiwarith R, Liwsrisakun C, Salee P, Goonna A, Limsukon A, et al. Negative Nasopharyngeal and Oropharyngeal Swabs Do Not Rule Out COVID-19. McAdam AJ, editor. *J Clin Microbiol*. 2020;58(5).
12. Kumar S, Nyodu R, Maurya VK, Saxena SK. Morphology, Genome Organization, Replication, and Pathogenesis of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). En: Saxena SK, editor. *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis, and Therapeutics*. Springer; 2020. p. 23-31.

13. Al-Abdely HM, Midgley CM, Alkhamis AM, Abedi GR, Lu X, Binder AM, et al. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infection Dynamics and Antibody Responses among Clinically Diverse Patients, Saudi Arabia. *Emerg Infect Dis.* 2019;25(4):753-66.
14. To KK-W, Tsang OT-Y, Chik-Yan Yip C, Chan K-H, Wu T-C, Chan JMC, et al. Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. *Clin Infect Dis.* 2020;
15. To KK, Lu L, Yip CC, Poon RW, Fung AM, Cheng A, et al. Additional molecular testing of saliva specimens improves the detection of respiratory viruses. *Emerg Microbes Infect.* 2017;6(6):e49.
16. To KKW, Yip CCY, Lai CYW, Wong CKH, Ho DTY, Pang PKP, et al. Saliva as a diagnostic specimen for testing respiratory virus by a point-of-care molecular assay: a diagnostic validity study. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25(3):372-8.
17. Xie X, Zhong Z, Zhao W, Zheng C, Wang F, Liu J. Chest CT for Typical 2019-nCoV Pneumonia: Relationship to Negative RT-PCR Testing. *Radiology.* 2020;296(2):E41-5.
18. Pan Y, Guan H, Zhou S, Wang Y, Li Q, Zhu T, et al. Initial CT findings and temporal changes in patients with the novel coronavirus pneumonia (2019-nCoV): a study of 63 patients in Wuhan, China. *Eur Radiol.* 2020;30(6):3306-9.
19. Shi H, Han X, Zheng C. Evolution of CT Manifestations in a Patient Recovered from 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Pneumonia in Wuhan, China. *Radiology.* 2020;295(1):20.
20. Chung M, Bernheim A, Mei X, Zhang N, Huang M, Zeng X, et al. CT Imaging Features of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV). *Radiology.* 2020;295(1):202-7.
21. Kanne JP, Little BP, Chung JH, Elicker BM, Ketai LH. Essentials for Radiologists on COVID-19: An Update. *Radiology.* 2020;