

La Saliva como Biomuestra para Diagnóstico de Infección por SARS-CoV-2: Una Revisión

Saliva as a Bio-sample for Diagnosis SARS-CoV-2 Infection: A review

Rolando Morales Espinosa^{1,2,3}

MORALES, E. R. La saliva como biomuestra para diagnóstico de infección por SARS-CoV-2: Una revisión. *Int. J. Odontostomat.*, 14(3):327-330, 2020.

RESUMEN: Recientemente, en abril de 2020, fue aprobada por la Food and Drugs Administration de los Estados Unidos, el comienzo de las pruebas clínicas para la detección de la infección por el virus "Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)" a través de muestras de saliva en los centros de salud que tienen convenio con la Universidad de Rutgers, institución que diseñó el test. Históricamente, las muestras de saliva han sido utilizadas con finalidad diagnóstica de forma satisfactoria en la detección de otras infecciones virales tales como Virus de Papiloma Humano (VPH), Hepatitis (A-E) y de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). Es una prueba que es fácilmente aplicable, económica, menos invasiva con el paciente y no requiere prácticamente de la exposición del personal médico a los pacientes sospechosos de infección, por lo que se constituye como una alternativa diagnóstica válida en las circunstancias de urgencias que está desafiando los sistemas de salud a nivel mundial.

PALABRAS CLAVE: saliva, coronavirus, SARS-CoV-2.

INTRODUCCIÓN

La literatura científica biomédica de las últimas semanas se ha centrado sustancial e intensamente a responder las interrogantes que surgen respecto al SARS-CoV-2 y la enfermedad de este coronavirus (COVID-19), de amplia expansión y conocida extensivamente a nivel mundial, que augura un largo tiempo en que el mundo deberá no sólo convivir con el virus, sino también, buscar las alternativas para su curación o, en primeras instancias, su detección efectiva entre los casos sospechosos para comenzar con las medidas preventivas de aislamiento y manejo del paciente infectado, constituyéndose como una emergencia de salubridad pública de interés global. Considérese que prácticamente toda la población mundial está expuesta de forma natural al virus, ya que por el hecho de convivir en sociedad y el contacto regular de los grupos humanos en sí mismo, hace que el riesgo de contagio sea latente. El acto de hablar, toser, estornudar, que son acciones respiratorias propias de nuestro organismo y que generan liberación de aerosoles, ha tomado la connotación negativa socialmente dentro del contex-

to mundial actual, ya que como es bien sabido es en estas circunstancias en las que el virus puede potencialmente ser inoculado entre personas, y que es prácticamente la vía en que particularmente todos los virus de implicancia a nivel respiratorio pueden llegar de un huésped a otro en determinadas circunstancias. Estas mismas características infectivas ha llevado a movilizar a los sistemas de salud públicos a promocionar y educar a la población en medidas de higiene rigurosas, uso generalizado de equipos de protección de barrera personal, distanciamiento y aislamiento sistemático tanto individual como comunitario y movilización de personal logístico idóneo para la sanitización, orden y organización efectiva de ciudades, edificios e instalaciones.

Las manifestaciones clínicas iniciales de la enfermedad en el paciente infectado son la tos seca y persistente, fiebre y dificultades o problemas respiratorios los cuales paulatinamente derivan hacia la severidad del cuadro clínico, intensificando y agudizando los signos respiratorios, provocando neumonía y subse-

¹ Clínica Dental Móvil, Servicio de Salud Viña del Mar-Quillota, V región, Chile.

² Hospital Adriana Cousiño, Quintero, V región, Chile.

³ Especialista en Patología bucomaxilofacial, Servicio de Salud Viña del Mar-Quillota, V región, Chile.

cuentemente puede detectarse la falla renal lo que en algunos pacientes puede derivar inexorablemente en la muerte del individuo (Sabino-Silva *et al.*, 2020). Sin embargo, a pesar de lo anterior, existe una proporción no menor de pacientes asintomáticos que son portadores del virus pero que no manifiestan características clínicas que hagan presumir antes de su padecimiento sintomático.

Procedimiento de toma de muestras orofaríngeas y nasofaríngeas

Dado que este virus es una entidad patológica recientemente descubierta y que se distingue del resto de los miembros de la familia de coronavirus, hay varias características que son desconocidas. El test de PCR que actualmente se está utilizando para el diagnóstico del COVID-19 ha sido fruto de una brillante gestión del Centro de Control y Prevención de Enfermedades chino, que puso a disposición de los laboratorios los datos de secuenciación del genoma viral brindando la herramienta precisa para esta prueba única, siendo accesible para la mayor cantidad de países, constituyéndose como la prueba sólida en este momento para la detección de pacientes positivos para el virus (World Health Organization, 2020). El procedimiento de obtención de la muestra para realizar dicho análisis reviste determinadas circunstancias que pueden provocar incomodidad en el paciente. Considérese que se requiere la obtención de muestras nasofaríngeas y/u orofaríngeas para la evaluación del tracto respiratorio superior y la expectoración o lavados broncoalveolares para evaluar la inferior, por lo que hacerse de una muestra de fluido faríngeo reviste la necesidad de incluir un hisopo a través de las narinas del paciente hasta encontrar el techo del órgano y hurgar sobre el tejido de modo de embeber el instrumento de mucosidad de la zona. Esto evidentemente provoca incomodidad e irritación local de la zona frotada en el paciente, tos, ocasionalmente hemorragia y la sobreexposición del personal especializado de salud a la posibilidad de contagio durante la toma de la muestra frente a un caso sospechoso que potencialmente podría estar contagiado (Kwon *et al.*, 2020; Xu *et al.*, 2020a).

Ante la circunstancia ya probada de que la principal vía de emisión del virus desde un paciente contagiado hacia el medio es a través de la expulsión de gotitas de saliva, debería ser en teoría un método efectivo y menos invasivo el uso de este vehículo para la detección de la presencia del virus en el individuo y que es algo que varios autores recientemente han propuesto como un elemento diagnóstico importante de

considerar al momento del análisis diagnóstico del paciente sospechoso de infección por SARS-CoV 2. Es en esta misma ruta en que ya había sido previamente demostrado que examinar la saliva es una alternativa válida para la detección de virus, con un potencial uso diagnóstico (Braz-Silva *et al.*, 2017; To *et al.*, 2019). Además presenta ventajas evidentes respecto a otros métodos de obtención de muestras, debido a que es significativamente menos invasivo y de menor costo tanto de tiempo como económico, por no requerir de instrumentos específicos, exigiendo una participación activa del paciente, donde él realiza la recolección de la muestra previa instrucción por parte del personal médico, el que se beneficia de esta técnica por no estar expuesto directamente a los fluidos del paciente, ni a la manipulación innecesaria de este (Azzi *et al.*, 2020).

Sin embargo, el uso de la saliva como examen diagnóstico reviste una desventaja no menor y tiene que ver con la presencia del virus en específico dentro de la muestra ya que, si este eventualmente se encuentra en sangre o un anticuerpo contra este, es muy probable que esté presente también en saliva, pero en una concentración significativamente menor comparativamente al plasma sanguíneo. Por otra parte, si se busca un antígeno asociado a un patógeno específico, puede que este no sea detectable en la saliva (Corstjens *et al.*, 2012).

La saliva como biomuestra con fines diagnósticos

La saliva básicamente corresponde a un vector bastante significativo y resultado de varios de los fluidos que conjugan hacia este. Primeramente y como ya se citó anteriormente, producto de la expectoración del paciente, puede confluir hacia la cavidad oral el fluido que proviene de las vías respiratorias baja y alta, dando un panorama bastante amplio producto de una muestra aparentemente representativa del tracto respiratorio en sus diferentes porciones. Los autores ya reportan haber detectado ARN SARS-CoV en saliva antes de que aparecieran lesiones en los pulmones (Wang *et al.*, 2004).

También se puede observar el derivado desde el plasma sanguíneo a través del fluido crevicular que circunda a los dientes, el cual por evidente difusión toma contacto con la saliva resultante.

Por otra parte, se ha documentado la presencia de infección viral en glándulas salivales, tanto mayores como menores, que de forma subsecuente puede liberar el virus a través de los ductos excretores de la

glándula, como ya algunos autores han presagiado debido a la alta expresión de enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE 2) en las células epiteliales de la mucosa y en glándulas salivales y la alta afinidad del virus por este receptor, por lo que la obtención de muestras de saliva a través de la inclusión de un instrumento adaptado para obtener muestras a través de los ductos salivales parece una alternativa bastante verosímil (Xu *et al.*, 2020b,c).

La literatura ya ha documentado el uso de saliva como elemento de estudio en el diagnóstico de infecciones virales (To *et al.*) y se dan atisbos y sugerencias referidas al uso de este material biológico como un test de uso confiable, en servicios de emergencia, clínicas dentales y médicas.

Ya está en consideración los estudios de Barzon *et al.* (2016) y de Zuanazzi *et al.* (2017) quienes observaron que algunos virus como el del Zika, puede detectarse en la saliva por hasta 29 días posterior a la infección. En esa misma línea, la literatura reporta sobre el uso de muestras de saliva para la detección de la presencia del virus de la Hepatitis A en pacientes infectados en reemplazo de las muestras serológicas o fecales (Mackiewicz *et al.*, 2004). También se han diseñado alternativas diagnósticas a partir de pruebas de muestras salivales para la detección del Virus del Papiloma Humano (VPH), e inherentemente incluye el uso de PCR, por lo que deben ser remitidos a nivel de laboratorios centrales especializados para su análisis y resultado. En este caso, se utiliza principalmente muestras obtenidas mediante hisopos, expectoración o el residuo obtenido mediante enjuague bucal del paciente sospechoso, método de recolección de la muestra que podría ser la más representativa y que ofrezca mayor sensibilidad, ya que la solución de enjuague al ser eyectada e impulsada por toda la mucosa oral podría obtener una mayor cantidad de saliva y de células de la mucosa para el análisis. Este análisis cobra especial importancia en la discriminación de pacientes que padezcan carcinoma oral de células escamosas a nivel tonsilar y orofaríngeo, lo que hace sospechar de la presencia de VPH (Corstjens *et al.*).

El Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) ha sido ampliamente estudiado desde esta perspectiva, ya que es evidente que en los pacientes diagnosticados con el virus desarrollan determinadas condiciones periodontales asociadas a la inmunosupresión, debido principalmente al desbalance ocurrido entre la producción de citoquinas proinflamatorias y los microorganismos periodontales las cuales han sido eva-

luadas en saliva, específicamente desde el fluido crevicular gingival (Schramm *et al.*, 1999; de Menezes *et al.*, 2018).

Según autores como To (2020), el virus 2019-nCoV se ha detectado en un 91,7 % de los pacientes en muestras de saliva recolectada, reconociendo en esta biomuestra un método prometedor no invasivo de diagnóstico, monitoreo y de control de infección en estos pacientes. Además, reportó que títulos del SARS-CoV 2 han sido detectados en muestras de saliva en pacientes asintomáticos. Recientemente ya han sido aprobada por la Food and Drugs Administration (FDA) en Estados Unidos las primeras pruebas diagnósticas a través de un test de saliva, el cual fue desarrollado por la Universidad de Rutgers, a través de su división RUCDR Infinite Biologics y sus asociados (Food and Drugs Administration, 2020) reafirmando lo discutido anteriormente en este artículo y augurando un futuro auspicioso para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad, brindando una nueva alternativa diagnóstica que se suma a la batería de pruebas que se pueden realizar a un paciente sospechoso, de modo de detectar la enfermedad de forma rápida y segura, para comenzar con su respectivo período de aislamiento.

CONCLUSIÓN

El brote actual de COVID- 19 ha surgido como una epidemia no esperada exponiendo la fragilidad de los sistemas de salud a nivel mundial, donde se ha visto en jaque la capacidad de cada uno de los países afectados para contener el contagio entre la población y detectar los casos positivos de forma rápida y efectiva entre los pacientes sospechosos. El hecho de que se necesite de forma urgente la detección de los pacientes infectados con el mínimo riesgo para el personal de salud, al exponerse al caso sospechoso, hace necesaria la inclusión de nuevas alternativas de toma de muestras, donde la saliva cobra un rol preponderante, la cual ya ha sido probada como método de detección positiva de otros virus.

Por lo pronto, las pruebas clínicas y ensayos respectivos ya están en proceso de concreción y de resultar aprobadas completamente beneficiaría de sobremana a la detección del virus y ayudaría importantemente a los equipos de salud, proporcionando una nueva alternativa de diagnóstico que ofrece una cantidad no menor de beneficios y ventajas en pro de combatir esta voraz pandemia.

MORALES, E. R. La saliva como biomuestra para diagnóstico de infección por SARS-CoV-2: Una revisión. *Int. J. Odontostomat.*, 14(3):327-330, 2020.

ABSTRACT: Recently, in April 2020, it was approved by the FDA (Food and Drugs Administration of the United States), the beginning of clinical tests for the detection of infection by the virus "Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)" through saliva samples in health centers that have an agreement with Rutgers University, the institution that designed the test. Historically, saliva samples have been successfully used for diagnostic purposes in the detection of other viral infections such as Human Papillomavirus (HPV), Hepatitis (A-E) and Human Immunodeficiency (HIV). It is a test that is easily applicable, inexpensive, less invasive with the patient and practically does not require exposure of medical personnel to patients suspected of infection, so it constitutes a valid diagnostic alternative in the emergency circumstances that it is challenging health systems in the world.

KEY WORDS: saliva, coronavirus, SARS-CoV-2.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Azzi, L.; Carcano, G.; Gianfagna, F.; Grossi, P.; Gasperina, D. D.; Genoni, A.; Fasano, M.; Sessa, F.; Tettamanti, L.; Carinci, F.; *et al.*, Saliva is a reliable tool to detect SARS-CoV-2. *J. Infection*, 2020. DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.005>
- Barzon, L.; Pacenti, M.; Berto, A.; Sinigaglia, A.; Franchin, E.; Lavezzo, E.; Brugnarò, P. & Palù, G. Isolation of infectious Zika virus from saliva and prolonged viral RNA shedding in a traveller returning from the Dominican Republic to Italy, January 2016. *Euro Surveill.*, 21(10):30159, 2016.
- Braz-Silva, P. H.; Tozetto-Mendoza, T. R.; Sumita, L. M.; Freire, W.; Palmieri, M.; do Canto, A. M.; Avelino-Silva, V. I.; Gallottini, M.; Mayaud, P. & Pannuti, C. S. Prospective study of human herpesvirus 8 oral shedding, viremia, and serological status among human immunodeficiency virus seropositive and seronegative individuals in Sao Paulo, Brazil. *J. Oral Microbiol.*, 9(1):1384287, 2017.
- Corstjens, P. L.; Abrams, W. R. & Malamud, D. Detecting viruses by using salivary diagnostics. *J. Am. Dent. Assoc.*, 143(10 Suppl.):12S-8S, 2012.
- de Menezes, S. A. F.; de Araújo, V. C.; Napimoga, M. H.; Menezes, T. O. A.; Nogueira, B. M. L.; Fonseca, R. R. S. & Martinez, E. F. Interleukin-6 and interferon- α levels in gingival crevicular fluid in HIV-1 patients with chronic periodontitis. *Int. J. Odontostomat.*, 12(3):219-24, 2018.
- Food and Drugs Administration (FDA). Accelerated Emergency Use Authorization (EUA) Summary SARS-CoV-2 Assay. Food and Drug Administration's Emergency Use Authorization, 2020. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/136875/download>
- Kwon, K. T.; Ko, J. H.; Shin, H.; Sung, M. & Kim, J. Y. Drive-through screening center for COVID-19: a safe and efficient screening system against massive community outbreak. *J. Korean Med. Sci.*, 35(11):e123, 2020.
- Mackiewicz, V.; Dussaix, E.; Le Petitcorps, M. F. & Roque-Afonso, A. Detection of hepatitis A virus RNA in saliva. *J. Clin. Microbiol.*, 42(9):4329-31, 2004.
- Sabino-Silva, R.; Jardim, A. C. G. & Siqueira, W. L. Coronavirus COVID-19 impacts to dentistry and potential salivary diagnosis. *Clin. Oral Investig.*, 24(4):1619-21, 2020.
- Schramm, W.; Angulo, G. B.; Torres, P. C. & Burgess-Cassler, A. A simple saliva-based test for detecting antibodies to human immunodeficiency virus. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, 6(4):577-80, 1999.
- To, K. K. W.; Chan, K. H.; Ho, J.; Pang, P. K. P.; Ho, D. T. Y.; Chang, A. C. H.; Seng, C. W.; Yip, C. C. Y.; Cheng, V. C. C.; Hung, I. F. N.; *et al.*, Respiratory virus infection among hospitalized adult patients with or without clinically apparent respiratory infection: a prospective cohort study. *Clin. Microbiol. Infect.*, 25(12):1539-45, 2019.
- World Health Organization (WHO). *Emergencies Preparedness, Response*. Pneumonia of Unknown Origin – China Disease Outbreak News. Ginebra, World Health Organization, 2020. Disponible en: <https://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/>
- Wang, W. K.; Chen, S. Y.; Liu, I. J.; Chen, Y. C.; Chen, H. L.; Yang, C. F.; Chen, P. J.; Yeh, S. H.; Kao, C. L.; Huang, L. M.; *et al.*, Detection of SARS-associated coronavirus in throat wash and saliva in early diagnosis. *Emerg. Infect. Dis.*, 10(7):1213-9, 2004.
- Xu, X.; Chen, P.; Wang, J.; Feng, J.; Zhou, H.; Li, X.; Zhong, W. & Hao, P. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci. China Life Sci.*, 63(3):457-60, 2020a.
- Xu, R.; Cui, B.; Duan, X.; Zhang, P.; Zhou, X. & Yuan, Q. Saliva: potential diagnostic value and transmission of 2019-nCoV. *Int. J. Oral Sci.*, 12:11, 2020b.
- Xu, J.; Li, Y.; Gan, F.; Du, Y. & Yao, Y. Salivary glands: potential reservoirs for COVID-19 asymptomatic infection. *J. Dent. Res.*, 2020c. DOI: <https://www.doi.org/10.1177/0022034520918518>
- Zuanazzi, D.; Arts, E. J.; Jorge, P. K.; Mulyar, Y.; Gibson, R.; Xiao, Y.; Bringel Dos Santos, M.; Machado, M. A. A. M. & Siqueira, W. L. Postnatal identification of Zika virus peptides from saliva. *J. Dent. Res.*, 96(10):1078-84, 2017.

Dirección para correspondencia
Rolando Morales Espinosa
Servicio de Salud Viña del Mar-Quillota
V región
CHILE

Email: rolando.morales@postgrado.uv.cl

Recibido : 25-04-2020
Aceptado: 26-04-2020