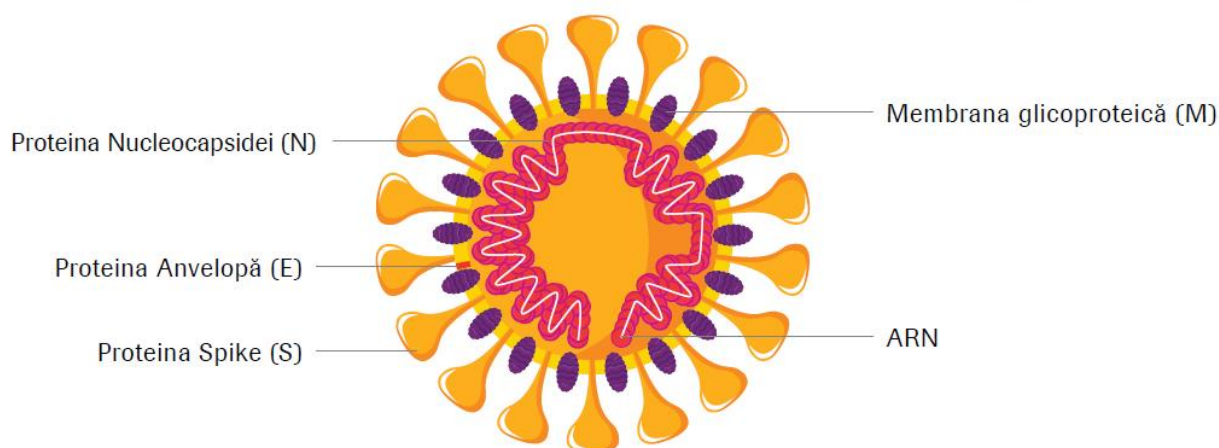


Diagnosticul de laborator al infecției cu SARS-CoV-2

Autor: Dr. Alexiu Gabriela, Medic primar medicina de laborator

2019-nCoV (devenit ulterior **SARS-CoV-2**) este un virus ce face parte din grupul coronavirusurilor, un grup extins de virusuri care infectează atât animalele cât și oamenii. Aceasta tulpină a fost identificată pentru prima oară în decembrie 2019 într-un focar de pneumonie din China (orașul Wuhan, provincia Hubei) și nu fusese identificată anterior la om. Face parte din familia Coronaviridae, din aceeași familie fiind și virusurile care determină Sindromul Respirator Acut Sever (SARS) – identificat în China în 2003 și Sindromul Respirator din Orientul Mijlociu (MERS) – identificat în Arabia Saudită în 2012, iar caracteristicile epidemiologice sunt similare acestora. SARS-CoV-2 este un virus de tip ARN monocatenar, încapsulat, din familia Coronaviridae, genul betacoronavirusuri. Toate coronavirusurile au caracteristici similare în ceea ce privește organizarea și expresia genomului, care codifică 16 proteine nestructurale și 4 proteine structurale: proteina în formă de țeapă (spike, S), proteina învelișului (envelope, E), proteina membranară (M) și nucleocapsida (N). Virusurile din această familie sunt zoonotice. Acestea provoacă boli cu simptome ce variază de la răceala comună ușoară până la simptome mai severe, precum sindromul respirator acut sever (SARS), sindromul respirator al Orientului Mijlociu (MERS) și boala cauzată de coronavirus 2019 (COVID-19). Alte coronavirusuri cunoscute care provoca infecția om includ 229E, NL63, OC43 și HKU1. Ultimele dintre acestea sunt ubicuitare, iar infecția determină în mod tipic simptomele răcelii comune sau pseudogripa

Structura Coronavirus 2 cu Sindrom Respirator Acut Sever (SARS-CoV-2)



Virusul pătrunde în celulele gazdă prin intermediul enzimei 2 de conversie a angiotensinei (ACE2) care este prezentă în cea mai mare măsură în plămâni. Proteina “spike” se cuplează de receptorul ACE2, care este clivat de receptorul TMPRSS2, activând “spike proteinele” facilitând pătrunderea virusului intracelular.

SARS-CoV-2 se transmite de la om la om, în principal prin picături de secreții respiratorii, însă este posibilă și transmiterea indirectă prin suprafețe contaminate. SARS-CoV-2 poate fi izolat din probele respiratorii obținute prin recoltarea pe tampon cu exsudat rino-/orofaringian sau din spută.

Perioada de incubare pentru COVID-19 este considerată ca fiind între 2 și 14 zile de la expunere, iar majoritatea cazurilor prezintă simptome la aproximativ 4-5 zile de la expunere. Intervalul în care un individ infectat cu COVID-19 este contagios nu a fost stabilit în mod clar.

Au fost descrise: transmiterea de la indivizi simptomatici, răspândirea virusului la gazde noi cu scurt timp înainte de apariția simptomelor și transmiterea asimptomatică; însă nu există dovezi concludente. Focarele de infecții cu coronavirusuri noi în rândul oamenilor sunt întotdeauna de importanță pentru sănătatea publică și generează îngrijorare, mai ales atunci când există multe necunoscute în ceea ce privește modalitatea de transmitere, severitatea infecțiilor determinate de virus și tratamentul lor. În timp ce majoritatea persoanelor cu COVID-19 au o boală necomplicată sau ușoară (81%), altele vor dezvolta forme severe care necesită oxigenoterapie (14%) și aproximativ 5% vor necesita tratament într-o unitate de terapie intensivă. Cei mai mulți bolnavi în stare critică vor necesita ventilație mecanică. Cel mai frecvent diagnostic la pacienții cu manifestări severe cu COVID-19 este pneumonia bilaterală interstitală cu evoluție către insuficiență respiratorie, detresa respiratorie acută (ARDS) fiind principala cauză de mortalitate. Există și cazuri cu manifestări gastrointestinale (mai ales diaree), iar la unii pacienți (în special la cei tineri) au fost semnalate hipo/anosmie și hipo/disgeuzie ca simptome precoce

Indivizii infectați pot prezenta simptome precum febră, tuse, fatigabilitate, producerea de spută, pierderea simțului mirosului și dificultăți respiratorii. Diagnosticul infecției cu virusul SARS-CoV-2 se va baza pe manifestări clinice – febră, oboseală, tusea uscată, date epidemiologice și teste paraclinice (de detectare a virusului sau anticorpilor), care vor fi selectate diferit în funcție de stadiul și evoluția bolii.

Pentru diagnosticul infecției se recomandă testele RT-PCR. În prezent se depun multe eforturi pentru dezvoltarea de teste care să detecteze cât mai precis și mai rapid infecția, totuși testele RT-PCR rămân standardul de diagnostic actual. Persoana cu rezultat pozitiv la testul RT-PCR are infecție activă, indiferent dacă are sau nu simptome și trebuie să se izoleze pentru a nu răspândi infecția mai departe. Pentru determinarea răspunsului imun la infecție (cine a fost expus și a dezvoltat anticorpi) se recomandă testarea serologică a imunoglobulinelor IgM și IgG în laborator utilizând tehnici robuste de detecție. Testele serologice realizate în laborator, pot fi utile în a indica persoanele care au dezvoltat un răspuns imun la infecția COVID-19 și în a evidenția gradul în care populația a fost expusă și a trecut prin infecție.

Accesul la teste este important, dar rezultatele pe care le pot da sunt și mai importante. Testele nu sunt toate la fel și fiecare tip de test vine cu avantaje și dezavantaje. Testarea este o parte importantă în lupta cu pandemia, dar trebuie să stim când să le folosim cel mai eficient și ce test să alegem. Prin urmare, ce indică testele, cât de bune sunt în a stabili dacă o persoană este infectată cu noul coronavirus sau nu, și când ar trebui ele făcute?

Exista mai multe categorii de teste disponibile pt. diagnosticul SARS-CoV-2 dar diferite in functie de modul lor de actiune și scopul utilizării:

Teste RT-PCR care pun in evidenta materialul genetic al virusului SARS-CoV-2

Teste rapide bazate pe detectia de antigen, care pun in evidenta prezenta unor proteine din componenta virusului SARS-CoV-2 – antigene virale

Teste rapide bazate pe detectia de anticorpi care pun in evidenta anticorpilor produși de corpul nostru ca raspuns la infectia COVID-19

Teste serologice de laborator care masoara in laborator anticorpilor produși de corp ca raspuns la infectia COVID-19

Diagnosticul de laborator al infecției cu SARS-Cov-2 poate urma două căi:

1. Evidențierea virusului:

- Teste pentru detectia acidului nucleic viral prin tehnici de amplificare a materialului genetic viral – **teste RT-PCR ARN Viral SARS-CoV-2** ;

- Secvențierea virală;

- Alte variante de diagnostic care identifică acizi nucleici sau antigene virale -Ag viral prin teste rapide

- Izolarea virală pe culturi de celule nu este recomandată pentru diagnosticul de rutină.

2. **Detectia anticorpilor specifici**-Diagnosticul serologic care reprezintă răspunsul imun al organismului la virus, anticorpilor eliberați de organism în lupta cu virusul **SARS-COV-2 – anticorpi IgG/IgM/IgA:**

- Teste rapide bazate pe detectia de anticorpi

- Testele serologice de detectie a anticorpilor specifici:

- **teste calitative:** metoda automată chemiluminescență **cu microparticule** evidențiază anticorpilor de tip IgG formați împotriva proteinei N (proteina din nucleocapsida) a virusului SARS-CoV-2.

- **test semicantitative: metoda ELISA .**

-**Teste serologice de tip cantitativ folosind chemiluminiscenta** masoara cantitatea anticorpilor SARS-CoV-2 IgG care se formeaza specifice antigenului viral -zonelor S1/S2 ale proteinei S.

1. Teste pentru detectia acidului nucleic viral

Metoda recomandată în prezent pentru diagnosticarea infecției cu SARS-CoV-2 este detectia ARN viral prin Real-Time RT-PCR (reverse-transcription polymerase chain reaction). În cazul în care este necesar, confirmarea se realizează prin secvențiere nucleotidică. Au fost dezvoltate o serie de teste in-house** sau teste comerciale pentru detectarea ARN SARSCoV-2, care identifică genele virale pentru N (nucleocapsida), E (anelopa), S (spike) și RdRP (RNA-dependent RNA polymerase). Testele in-house trebuie să corespundă protocoalelor acceptate de OMS și să fie validate prin utilizarea de materiale de referință și/sau comparații interlaboratoare. In zonele în care virusul SARS-CoV-2 este răspândit pe scară largă trebuie adoptat un algoritm de diagnostic simplu în care, de exemplu,

examinarea prin RT-PCR a unei singure ținte este considerată suficientă. În special în acest caz este recomandată utilizarea de teste validate pentru diagnostic in vitro (CE IVD). Este important de precizat că unul sau mai multe rezultate negative la testul de detecție a acidului nucleic viral nu exclud posibilitatea unei infecții cu virusul SARS-CoV-2., iar în context clinic sugestiv diagnosticul nu trebuie infirmat pe baza unui test negativ. O serie de factori pot duce la un rezultat negativ la o persoană infectată:

- calitatea slabă a produsului recoltat, care conține puține material provenind de la pacient;
- produsul a fost colectat târziu sau foarte devreme în cadrul infecției;
- produsul nu a fost manipulat și expedit în mod corespunzător;
- motive tehnice legate de test, de exemplu mutația virusului sau inhibarea PCR.

Dacă se obține un rezultat negativ la un pacient cu un indice ridicat de suspiciune pentru infecția cu virusul SARS-CoV-2, în special atunci când au fost colectate numai probe ale tractului respirator superior, ar trebui să fie colectate și testate, dacă este posibil produse suplimentare, inclusiv din tractul respirator inferior.

În prezent, tehnologia PCR este folosită într-o varietate foarte mare de domenii: științe medicale, științele mediului, criminalistică, biotehnologie, industria alimentară, etc.

Analiza PCR permite identificarea agenților patogeni prin **identificarea materialului lor genetic** (ADN sau ARN) din probele obținute de la persoanele supuse investigației.

Reacția de polimerizare în lanț – PCR (“polimerase chain reaction”) are la bază o tehnologie in vitro care imită capacitatea naturală de replicare a ADN și care constă în generarea rapidă a unor copii multiple a unei secvențe țintă (ADN sau ARN) dintr-un patogen specific; produsul amplificat PCR, fiind apoi detectat. Numărul de copii ale secvenței țintă crește exponențial cu fiecare ciclu de amplificare. Această metodă permite detectarea cu specificitate foarte mare a unor concentrații foarte scăzute ale materialului genetic de analizat.

Tehnica RT-PCR (reverse-transcriptase PCR) a fost dezvoltată pentru amplificarea țintelor ARN

Pe data de 2 martie 2020 Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a elaborat și publicat **protocolul** de diagnostic al infecției cu virusul SARS-CoV-2.

Conform acestui ghid se recomandă prelevarea de probe provenind din tractul respirator superior (exsudat nazal sau faringian), preferabil împreună cu sânge și alte probe din tractul respirator inferior (spută sau lavaj bronhoalveolar – în cazul formelor grave de boală). Din aceste probe se face identificarea virală prin metoda **RT-PCR** (reacție de polimerizare în lanț). **Proba se consideră pozitivă dacă se detectează două fragmente genetice specifice coronavirusurilor, dintre care unul specific SARS-CoV-2.**

Identificarea genotipului SARS-CoV-2 s-a realizat în timp record, la doar o lună de la primele cazuri de pneumonie din Wuhan, China.

Laboratoarele care efectuează teste pentru COVID-19 trebuie să respecte strict practicile de biosecuritate recomandate pentru acest tip de risc biologic.

Metoda moleculară RT-PCR - este considerată gold standard pentru identificarea virusului SARS Cov 2 prin recoltare din secrețiile nazale și/sau faringiene de un cadru medical cu ajutorul unui betisor cu tampon de vata din nas și/sau faringe, astfel se poate pune în evidență, prin prelucrarea în laborator, ARN-ul viral (acid ribonucleic), materialul genetic unic al noului coronavirus. Secrețiile

recoltate de la pacient trec prin mai multe etape prin care secvențele de ARN se separa, se amplifică, se transcriu în secvențe de ADN, care se multiplică pentru a putea fi detectate ulterior. Toate etapele trebuie realizate de personal specializat, pregătit, într-un laborator de biologie moleculară care îndeplinește condiții înalte de siguranță.

Un test RT-PCR cu rezultat pozitiv arată că persoana are o infecție activă, pe care ar putea să o răspândească. Odată ce o persoană se recuperează după infecție, rezultatele RT-PCR devin negative.

Testele RT-PCR sunt standardul de diagnostic al COVID-19 pentru că: diagnostichează prezența infecției (dacă ai infecția activă, acum); Evidențiază virusul, chiar dacă se găsește în concentrații scăzute, chiar și la persoane fără simptome, dacă sunt infectate. Au validitate bună: indică în mod corect cine are boala activă și cine nu.

Sunt precise și sunt șanse foarte mari ca cei care au rezultat pozitiv să aibă într-adevăr infecția, iar cei cu rezultat negativ să nu fie într-adevăr infectați la momentul respectiv.

Dezavantajele testelor RT-PCR sunt legate de: recoltarea probelor, astfel încât să nu se deterioreze materialul genetic viral, necesită un timp mai îndelungat pentru prelucrarea la care se adaugă și timpul de transport al probei de la locul recoltării către laboratorul dotat corespunzător. Necesită expertiză pentru realizare, kituri de laborator costisitoare și există pericol de contaminare la prelucrarea secretelor contaminate. Testul nu arată dacă ai avut infecție în trecut.

Diagnosticul clar de COVID-19 presupune detectarea SARS-CoV-2 prin tehnologia amplificării acidului nucleic (NAAT). Deși tehnologia de bază pentru NAAT este robustă și prezintă o specificitate excelentă, rezultatul depinde în mod direct de viremia obținută prin recoltare care, printre altele, poate varia în funcție de momentul infecției, de pacient, de metoda de recoltare și locul recoltării, precum și de durata preparării probei. Prin urmare, este posibil ca un procentaj neneglijabil de indivizi infectați să fie ratați la screeningurile bazate pe simptome și PCR și să formeze astfel o sursă importantă de răspândire a virusului în continuare.

Testele RT-PCR identifică prezența virusului SARS-CoV-2 în organism (în principal în secrețiile respiratorii sau faringiene), fiind utile pentru stabilirea diagnosticului de infecție activă COVID-19. O persoană care este infectată (are virusul în secrețiile naso-faringiene) poate să transmită virusul, fiind considerată contagioasă. Testele de tip RT-PCR au sensibilitate înaltă, putând pune în evidență virusul, chiar dacă acesta se află în cantități mici, astfel că persoanele infectate pot fi depistate cu acest test încă din primele zile de la infecție, chiar dacă nu au dezvoltat încă simptome.

Secvențierea virală

Secvențierea virală poate fi utilizată în situații rare în care este necesară pentru confirmarea rezultatelor testelor de detecție a acidului nucleic viral. Secvențierea întregului genom (whole genome și whole exome sequencing) poate furniza informații importante pentru studiile epidemiologice și va aduce date valoroase despre tulpinile circulante și variabilitatea virală. Prima secvență a genomului viral SARS-CoV-2 a fost publicată online pe 10 ianuarie 2020 (virological.org; Wuhan-Hu-1, GenBank accession number MN908947), urmată de alte 4 secvențe virale depozitate în baza de date Global Initiative on Sharing All Influenza Data (GISAID (<https://www.gisaid.org>)). Sunt disponibile în prezent numeroase baze de date pentru submiterea secvențelor virale, inclusiv baza de date GISAID.

Alte variante de diagnostic care identifică acizi nucleici

Testele rapide de detecție a acidului nucleic viral (Abbott ID Now, Cepheid G Xpert®Xpress pt SARS-CoV-2) sunt deja o alternativă simplă și eficientă pentru point of care, fără personal cu expertiză înaltă care pot fi foarte utile pentru diagnosticul rapid al personalului medical sau pacienților simptomatici. Ele sunt recomandate în pentru situații de urgență (ATI) și locuri în care lipsește personalul cu experiența in diagnostic molecular.

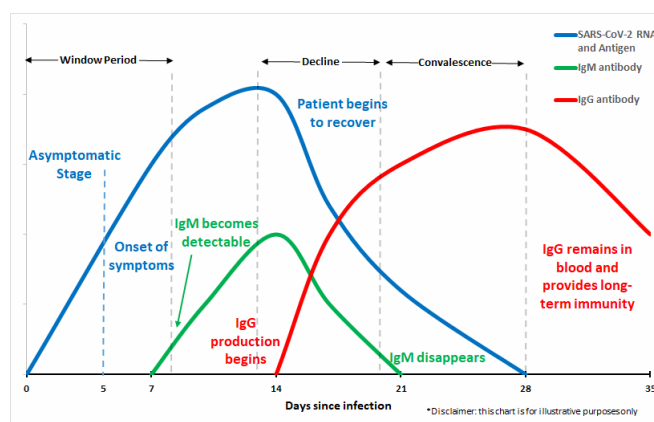
Noi teste de detecție a acidului nucleic viral bazate pe tehnologia CRISPR-Cas12/13 sunt în curs de evaluare.

Teste rapide bazate pe detecția de antigen

Testele rapide bazate pe detecția de antigen identifica prezenta proteinelor coronavirusului (antigene virale) in probe de secretie nasofaringiana recoltate de la pacienti. Antigenele virale sunt proteine din structura virusului care determina raspunsul imun specific al organismului la acest virus. Secretiile naso-faringiene de la pacient se pun pe o banda de hartie pe care sunt fixati anticorpi specifici coronavirusului SARS- CoV-2. Daca secretiile contin antigen viral se va produce o reactie vizibila intre anticorpilor fixati pe banda de hartie si antigenele virale din secretii. Aceste teste pot indica infectia in faza acuta a bolii si la persoane fara simptome, daca infectia este activa, dau rezultate rapide si sunt usor de aplicat. Dar depind de calitatea probei recoltate si de concentratia virala care influenteaza calitatea testului. Dau in multe cazuri rezultate negative gresite la persoane care au infectia (rezultate fals negative), iar in multe cazuri rezultate pozitive gresite la persoane care sunt infectate cu alte tipuri de coronavirus (rezultate fals pozitive)

Testele actuale de detecție a antigenelor virale pot fi relevante numai în context clinic sugestiv, datorită sensibilității/specificității variabile și valorii predictive negative scăzute (circa o treime din probele negative apar pozitive la testare). De aceea acestea nu sunt recomandate pentru screening, iar probele pozitive trebuie confirmate prin RT-PCR. Organizația non-guvernamentală FIND enumeră 10 teste rapide de detecție a antigenului SARS-CoV-2, cu marcaj CE (conforme cu legislația UE relevantă, Directiva 98/79/CE privind IVD-urile). Conform ECDC, din datele provenite de la autoritățile competente din 18 țări europene, numai trei astfel de teste sunt disponibile pe piața UE începând cu 26 martie 2020.

Organizatia Mondiala a Sanatatii nu recomanda utilizarea acestor teste pentru diagnosticul si triajul pacientilor datorita lipsei dovezilor privind performanta lor.



2.Diagnosticul serologic

Testele serologice evidențiază anticorpii specifici SARS-CoV-2 de tip IgM și IgG. Prezența anticorpilor specifici de tip IgM sau titrul de anticorpi specifici tip IgG din faza de coalescență de ≥4 ori mai mare comparativ cu titrul identificat în faza acută pot fi utilizate drept criteriu de diagnostic pentru pacienții suspecți de infecție SARS-CoV-2 cu rezultate negative la testele de detecție a acizilor nucleici virali.

Detecția anticorpilor specifici anti SARS CoV2 de tip IgM (suportul răspunsului imun primar) va permite evidențierea infecțiilor acute, însă cu un interval timp de latență (minim 7 zile postinfecție), față de detecția acidului nucleic viral. Înlocuirea testelor de diagnostic molecular cu teste rapide de detecție a anticorpilor nu este recomandată, deoarece un test negativ poate induce o falsă senzație de siguranță la pacienți infectați datorită apariției tardive a seroconversiei. De asemenea, testele pozitive care indică prezența IgM ar trebui confirmate cu testele de RT-PCR; un test IgM pozitiv poate apare și la persoane vindecate, ceea ce limitează foarte mult utilitatea acestei metode pentru diagnosticul infecției și limitarea transmiterii. Testele serologice trebuie realizate numai cu teste validate, cu sensibilitate și specificitate foarte ridicată, care să limiteze rezultatele fals negative și fals pozitive. Testele serologice vor avea relevanță în special post-epidemic pentru evaluarea seroprevalenței infecției în populația generală (IgG) și a infecțiilor asimptomatice, ca și pentru evaluarea persistenței imunității postinfecție naturală. În context pandemic, testele serologice s-ar putea utiliza la externarea pacienților considerați vindecați, eventual după autoizolare/carantinare, în paralel cu testele de detecție ale ARN viral, testare care ar completa profilul epidemiologic, detectând seroconversia în paralel cu clearance-ul viral. Toate cazurile aflate în investigație și cazurile confirmate trebuie raportate în conformitate cu reglementările stabilite de autoritățile locale de sănătate și de centrul național de supraveghere

Teste rapide bazate pe detecția de anticorpi

Testele rapide bazate pe detecția de anticorpi identifica prezența anticorpilor (imunoglobuline M și G) în sangele persoanelor care au avut infecția COVID-19. Anticorpii sunt produși la distanța de zile sau săptămâni de la momentul infectării și fiecare organism are modul propriu de a răspunde la o infecție, de aceea testele calitative nu sunt sigure în a detecta în mod corect trecerea prin infecție.

Organizația Mondială a Sănătății nu recomandă utilizarea testelor rapide bazate pe anticorpi pentru pacienți. Aceste teste pot să indice o infecție trecută, dau rezultate rapide și sunt ușor de aplicat, dar nu detectează infecția acută și pot da rezultate negative la persoane cu răspuns imun scăzut sau tardiv, pot da în multe cazuri rezultate pozitive greșite la persoane care sunt infectate cu alte tipuri de coronavirus (rezultate fals pozitive).

Interpretarea rezultatelor testului rapid serologic:

- un rezultat pozitiv asociat unei simptomatologii compatibile COVID-19 va necesita confirmare prin alte metode diagnostice disponibile (test de genetică moleculară metoda PCR – polymerase chain reaction).
- un rezultat negativ NU infirmă diagnosticul de COVID-19. Dacă suspiciunea clinică persistă, se va recurge la utilizarea unor metode diagnostice complementare (genetică moleculară test PCR – polymerase chain reaction).

-conform specificatiilor producatorului, un rezultat negativ poate sa apara in cazul in care titrul anticorpilor este mai mic decat limita de detectie a testului sau in cazul in care anticorpilor nu sunt prezenti inca in sange (perioada asimptomatica)

Testele serologice de detectie a anticorpilor specifici sunt: testarea serologică calitativa prin metoda Chemiluminiscentă și testarea serologică cantitativa prin metoda ELISA,

Aceste teste pot identifica, în sângele pacientului, **anticorpilor de tip IgM și IgG** produși de organismul uman ca răspuns la infecția cu SARS-CoV-2.

Anticorpilor detectați prin teste serologice indică faptul că o persoană a venit în contact cu virusul, **indiferent dacă aceasta prezenta simptome specifice infecției COVID-19 sau a fost asimptomatică.**

In momentul in care organismul este expus coronavirusului, sistemul imun va reactiona prin producerea de anticorpi. Testele serologice bazate pe tehnici de laborator robuste (precum ELISA - metoda imunoenzimatica, chemoluminiscenta, etc), aplicabile doar in laboratoarele clinice, au posibilitatea de a masura nivelul anticorpilor IgM si IgG produși de organism atunci cand este expus la infectia COVID-19. Testele serologice de laborator se fac utilizand probe de sange venos recoltat de la pacient si indica trecerea prin infectie (daca cineva a fost infectat), dezvoltarea raspunsului imun la infectie si pot monitoriza raspunsul imun. Dar nu detecteaza infectia acuta, dau rezultate echivoce in cazul infectiilor cu alte tipuri de coronavirus, nu indica daca anticorpilor produși au si capacitatea de a proteja de o noua infectie, este utila realizarea de teste serologice in perechi, pentru a evidentia seroconversia (raspunsul imun): recoltarea si analiza de sange la debutul bolii si dupa trecerea prin boala.

Seroconversia IgM sau IgG se poate produce simultan sau secvențial, iar titrurile anticorpilor ating un nivel de platou în decurs de 6 zile de la momentul seroconversie

Testele IgM/IgG/IgA pozitive ar trebui confirmate cu teste RT-PCR, deoarece un test IgM pozitiv poate apărea și la persoane vindecate, **ceea ce limitează foarte mult utilitatea acestei metode pentru diagnosticul infecției și reducerea transmiterii.** Deoarece anticorpilor IgM s-ar putea să nu se dezvolte precoce sau deloc la pacienții infectați, acest tip de test de anticorpi nu este utilizat pentru a exclude SARS-CoV-2 la un individ. Studiile efectuate până acum nu demonstrează cu certitudine care este durata prezenței anticorpilor IgG în organism (săptămâni, luni). De asemenea, monitorizarea în dinamică a nivelului anticorpilor IgG constituie o modalitate importantă de depistare a infecției acute, astfel un titru de anticorpi specifici tip IgG din faza de coalescență de ≥ 4 ori mai mare comparativ cu titrul identificat în faza acută, poate fi utilizat drept criteriu de diagnostic pentru pacienții suspecți de infecție SARS-CoV-2, cu rezultate negative la testele RT-PCR . Seroconversia a fost observată încă din primele 5 zile de la debutul simptomelor pentru imunoglobulina M (IgM) și în decursul a 5-7 zile pentru IgG. Pe baza datelor încă insuficiente, se pare că IgA anti-SARS-CoV-2 IgA apare la aproximativ 3-6 zile de la debutul simptomelor. În funcție de metoda aplicată, seroconversia este observată la o mediană de 10-13 de la debutul simptomelor pentru IgM și 12-14 pentru IgG. Seroconversia maximă apare la 2-3 săptămâni pentru IgM la 3-6 săptămâni pentru IgG și la 2 săptămâni pentru anticorpilor totali. În timp ce IgM pare să dispară în jurul săptămânii 6-7, în același moment se observă o seropozitivitate ridicată pentru IgG. Nivelurile

și ordinea cronologică a apariției anticorpilor IgM și IgG au o variabilitate ridicată, susținând detectarea simultană a ambilor anticorpi. Anticorpii neutralizanți care vizează proteinele spike și nucleocapsidele se formează începând din ziua 9 și ulterior și prezintă un răspuns neutralizant puternic, iar prin aceasta seroconversia poate conduce la protecția cel puțin pentru o perioadă limitată de timp.

A fost observată reactivitatea încrucișată a anticorpilor neutralizanți induși de SARS-CoV-2 cu SARS-CoV, însă nu și cu alte coronavirusuri, ceea ce sugerează că vasta majoritate a indivizilor sunt naivi imunologic și prin aceasta susceptibili la infecția cu acest virus.

Testele serologice pot contribui la identificarea indivizilor expuși la virus și evalua gradul de expunere al unei populații, servind astfel drept auxiliar în deciziile privind aplicarea, impunerea sau relaxarea măsurilor de izolare. Exista o categorie aparte de pacienți, cu simptome înalt sugestive pentru COVID-19 dar care au RT PCR negative pentru SARS-CoV-2. În acest context testele serologice pot fi utile, dacă sunt recoltate după ziua 7 de la debutul simptomelor. IgA ar putea fi mai sensibil decât IgM pe unele platforme de testare. Dar în acest moment mai avem de așteptat în privința testelor serologice. În prezent, răspunsul imun specific al organismului la infecția cu SARS-CoV-2 este subiectul a numeroase studii în toate țările. *Pana la ora actuală, nu există nici o informație completă validată cu privire atât la dinamica apariției anticorpilor față de momentul infectant cât și la persistența acestora după eliminarea virusului și capacitatea de neutralizare, deci capacitatea de protecție a acestora la infecția virală cu SARS-CoV-2.* Majoritatea studiilor publicate au ca termen de referință pentru dinamica anticorpilor apariția simptomelor, și nu momentul infectării. La nivel european sunt încă în desfășurare studii pe populația generală pentru stabilirea seroprevalenței, utile pentru măsuri de control al infecției din perspectiva sănătății publice și înțelegerea importanței infecțiilor asimptomatice. Sub rezerva informațiilor încă incomplete despre imunitatea după infecția cu SARS-CoV-2, testele serologice pot fi utile în identificarea indivizilor care au dezvoltat un răspuns imun, în cadrul unei infecții active sau ca urmare a unei infecții anterioare. Rezultatele testelor serologice sunt importante mai ales în diagnosticarea infecțiilor asimptomatice sau cu puține simptome. Deși informații complete despre imunitatea după această infecție nu sunt încă disponibile, datele serologice ar putea identifica subiecții care nu mai sunt susceptibili la infecție. Totodată ar putea fi utile pentru identificarea potențialilor donatori de plasmă, care ar putea fi folosite în tratamentul formelor severe. În plus, testele serologice ar putea asista în stabilirea diagnosticului infecției active atunci când RT-PCR este negativ la un pacient prezentat în faza tardivă de infecție COVID) De asemenea, serologia combinată cu RT-PCR crește rata de detecție a infecției cu SARS-CoV-2 la 98.6% Testele serologice au însă o serie de limitări. Rezultatele serologice *negative nu pot exclude infecția cu SARS-CoV2*, mai ales când infecția este recentă. Pe de altă parte, există riscul unor rezultate pozitive ca urmare a reactivității încrucișate cu anticorpi formați în urma unor infecții cu *alte* coronavirusuri. O metodă serologică este considerată validată dacă produce rezultate care identifică în mod corect prezența sau absența anticorpilor, la un nivel de încredere statistică predefinit. *Deși un număr de teste imunologice sunt disponibile comercial, acuratețea lor pentru diagnostic și utilizarea optimă trebuie să rămână rezervate, așteptându-se proba timpului.*

Teste serologice semicantitative folosind tehnica ELISA pun în evidența prezența anticorpilor de tip IgM sau IgG împotriva antigenelor virusului SARS-CoV-2. Sunt utile pentru a depista persoanele care fie au o infecție activă, fie mai degrabă au trecut prin infecție, deoarece anticorpii apar ca răspuns al organismului la infecția cu noul coronavirus. Cu ajutorul testelor serologice pot fi evidențiate persoanele care au avut infecția fără a avea însă simptome sau simptome îngrijorătoare.

Ac IgA semicantitativ, metoda ELISA, Euroimmun are sensibilitate 100% după 10 zile de la debutul simptomelor, este primul anticorp care apare în cursul bolii și persistă chiar și după 3 săptămâni. Specificitatea este 88%.

Testul este recomandat după minimum 10 zile de la apariția simptomelor de COVID-19.

Ac IgG semicantitativ, metoda ELISA Euroimmun, cu sensibilitate 80% după 10 zile de la debutul simptomelor; la testarea IgA + IgG, sensibilitatea este 100% după 10 zile.

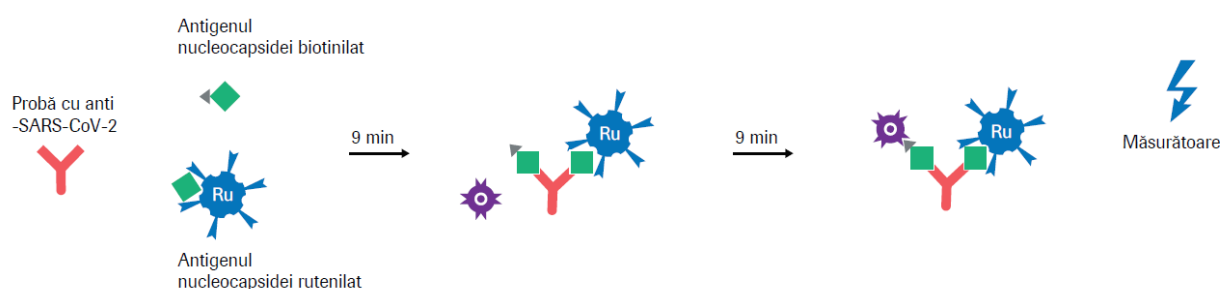
NOTĂ: Testul este recomandat împreună cu IgA după minimum 10 zile de la apariția simptomelor, sau după un test IgG calitativ pozitiv, cu a doua testare după 3-4 săptămâni

Teste serologice de tip calitativ folosind chemiluminiscenta cu microparticule care pun în evidența anticorpilor de tip IgG formați împotriva proteinei N (proteina din nucleocapsida) a virusului SARS-CoV-2.

Testul Elecsys Anti-SARS-CoV-2 de la Roche utilizează pentru determinarea anticorpilor împotriva SARS-CoV-2 o proteină recombinantă ce reprezintă antigenul nucleocapsidei (N). Elecsys Anti-SARS-CoV-2 este un test imunologic pentru determinarea calitativă in vitro a anticorpilor (inclusiv IgG) împotriva coronavirusului sindromului respirator acut sever (SARS-CoV-2) în serul și plasma umană. Testul este indicat pentru utilizarea ca adjuvant în determinarea reacției imune la SARS-CoV-2. Testul este destinat pentru a veni ca ajutor în determinarea răspunsului imun la SARS-CoV-2.

Test imunologic de detecție prin electrochemiluminiscentă (ECLIA)

Principiul testului: test sandwich dublu-antigen (timp de testare: 18 minute)³³



Obiectivul principal al testului este evaluarea gradului de expunere la virusul SARS-CoV-2, în trierea cazurilor de „revenire la lucru” dar și pentru „screening-ul de prevalență”. Testul de detectare a anticorpilor nu este optimizat cu precădere pentru diagnosticarea pacienților în stadiul acut, timpuriu al bolii, ci pentru a fi utilizat ca modalitate de evaluare a gradului de expunere. Astfel, testului Elecsys® Anti-SARS-CoV-2 se concentrează pe detectarea anticorpilor maturi, cu afinitate ridicată, inclusiv pe acei anticorpi capabili să neutralizeze virusul. Pentru cazurile de testare recomandate este crucial ca un test de detectare a anticorpilor să demonstreze specificitate ridicată, dat fiind că rezultatele fals pozitive ar putea distorsiona eforturile statistice pentru utilizare epidemiologică și ar putea indica risc de infecție pentru un individ. Testele de identificare a

anticorpilor maturi, cu afinitate ridicată, sunt mai specifice decât variantele de testare care detectează și anticorpi timpurii, imaturi, chiar dacă acestea sunt realizate specific pentru detecția anticorpilor tip IgG. Se va reduce astfel riscul de reactivitate încrucișată cu anticorpii dezvoltăți împotriva altor coronavirusuri umane, precum și împotriva celor care cauzează o viroză respiratorie banală. În plus, anticorpii maturi sau târzii prezintă o probabilitate mai ridicată de a fi corelați cu prezența unei activități de neutralizare.

Pentru Testul Ac IgG calitativ, metoda automată chemiluminescență, Abbott, cu valoare de predicție pozitivă de 100% după 14 zile de la debutul simptomelor și cu valoare de predicție negativă de 99,6%. Testarea se face cu maximă acuratețe după minimum 13 zile de la apariția simptomelor de COVID-19. Pentru cazurile depistate pozitive, se recomandă testul semicantitativ IgG prin metoda ELISA efectuat pe două probe recoltate la interval de 3-4 săptămâni. Testele de detecție a anticorpilor de tip IgG și IgM pe sistemul analitic Abbott sunt teste serologice calitative pe baza de chemiluminescență cu microparticule (CMIA). Sunt depistați anticorpi anti nucleocapsida virală SARS-CoV-2. Proteina N din nucleocapsida virală este cel mai abundent, imunogen și bine conservat component viral, fiind considerată un bun marker diagnostic.

Teste serologice de tip cantitativ folosind chemiluminescența măsoară cantitatea anticorpilor SARS-CoV-2 IgG care se formează specific antigenului viral -zonelor S1/S2 ale proteinei S.

Testul imunologic folosește chemiluminescența pentru detectarea anticorpilor neutralizanti de tip IgG care se formează ca răspuns al organismului la antigenele virale aflate pe învelișul (anvelopa) virusului SARS-CoV-2 – mai exact zonele (domeniile) S1 și S2 ale proteinei S din respectivul înveliș.

Testarea imunologică prin chemiluminescență evidențiază anticorpii neutralizanti care sunt produși de organism în mod specific pentru a se lega de două zone ale proteinei S (proteina aflată la exteriorul virusului) care sunt responsabile de atașarea de celulele umane (zona S1) și de fuziunea virusului cu membrana celulară (zona S2). Proteina S este principala proteină implicată în declanșarea răspunsului imun protector, astfel că testul are o sensibilitate înaltă, putând detecta cu maximă precizie prezența acestei proteine importante virale.

Anticorpii care se leagă în mod specific de zonele S1 și S2 ale glicoproteinei S virale împiedică virusul să mai infecteze celula umană și poartă denumirea de anticorpi neutralizanti (blochează intrarea în celulele umane, neutralizând efectiv virusul). **Doar anumite tipuri de anticorpi dezvoltati ca răspuns la infecție sunt anticorpi neutralizanti, adică au capacitatea de a bloca virusul să infecteze celulele umane.**

Rezultatele testului sunt exprimate cantitativ, reflectând cantitatea de anticorpi neutralizanti prezenți. Unitatea de măsură este AU/ml. În funcție de valorile prag (cut-off) prestabilite ale testului, și valorile măsurate (cantitatea de anticorpi detectată) rezultatul este considerat fie pozitiv, fie negativ, fie echivoc. Este stabilită și o valoare prag peste care se consideră că persoana respectivă poate deveni donator de plasmă imunizată (deoarece are o cantitate mai mare de anticorpi neutralizanti).

În mod corect, rezultatele obținute trebuie să fie interpretate în corelație cu alte informații: semne și simptome clinice, ancheta epidemiologică, rezultatele altor testări.

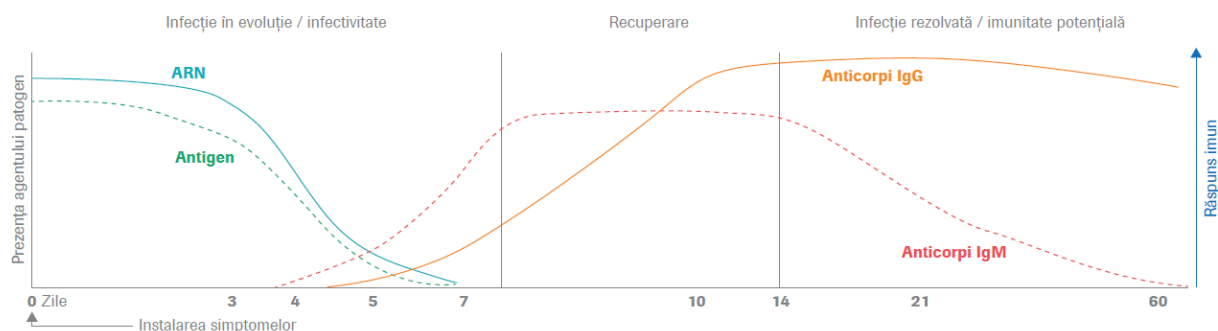
Testul are o valoare predictivă pozitivă maximă dacă se recoltează după 14 zile de la momentul infecției, astfel că la testare se obține un rezultat pozitiv înseamnă că persoana respectivă a

dezvoltat un raspuns imun la infectia cu noul coronavirus (100%). **“In prezent, testarea imunologica prin chemiluminiscenta este cel mai recent dezvoltata si cea mai avansată tehnologie in materie de teste imunologice, o tehnologie care este ultra-sensibila si robusta. Cu ajutorul acestei metode pot fi detectati cu cea mai mare acuratete anticorpilor neutralizanti specifici anti S1/S2 SARS-CoV-2 IgG. Sensibilitatea acestei metode de testare este de peste 97%, iar specificitatea de 98%. Un alt avantaj al acestei metode de testare, in comparatie cu alte tehnici serologice este reprezentat de faptul ca nu exista interferenta cu alte tipuri de coronavirus. Cu ajutorul acestei metode se poate stabili daca persoana se califica drept donator de plasma imunizata, Stabileste cine poate deveni donator de plasma imunizata, dintre persoanele care au fost infectate si s-au vindecat astfel o valoare de 80 AU/ml se coreleaza cu un titru de anticorpi neutralizanti mai mare de 1:160. Metoda are o corelatie negativa de peste 97% si o corelatie pozitiva de peste 94% cu testul de neutralizare a formarii plajelor de liza (PRNT), metoda de referinta pentru detectia si titrarea anticorpilor neutralizanti.”**

Un rezultat negativ la testarea serologica utilizand doar evidentierea anticorpilor IgG nu poate sa excluda infectia, deoarece testul pune in evidenta raspunsul imun pe care il dezvoltă organismul ca raspuns la infectie; daca testarea se face devreme in evolutia bolii, cand infectia este recenta, anticorpilor nu s-au dezvoltat inca si nu pot fi detectati.

Metoda nu se poate folosi in exclusivitate pentru a diagnostica sau exclude infectia COVID-19. Exista si persoane care, desi au trecut prin infectie, nu dezvoltă raspuns imun.

Evoluția ilustrativă a biomarkerilor în infecția cu SARS-CoV-2¹⁹⁻²⁷



Testarea RTPCR rămâne gold standard pentru diagnosticul infecției cu virusul SARS Cov 2. În egală măsură, pot fi folosite complementar testele serologice pentru detectarea anticorpilor la Covid 19. Acestea au o precizie și o acuratețe rezonabile și pot fi folosite pentru supravegherea epidemiologică pe populații mari pentru evaluarea răspunsului imun ca urmare a infecției naturale și, în corelație cu RT-PCR, pentru stabilirea diagnosticului final”

Testele rapide pot da rezultate fals-pozitive Testarea pentru anticorpi este relevantă mai ales în contextul în care multe persoane infectate sunt asimptomatice și continuă să răspândească virusul fără să știe. Se recomandă ca interpretarea rezultatului să fie făcută în strictă coroborare cu date clinice și epidemiologice și sub rezerva informațiilor încă incomplete privind răspunsul serologic al organismului uman la infecția cu noul coronavirus” Spre deosebire de RT-PCR, testul de referință

folosit pentru diagnosticarea infecției active COVID-19, testele serologice pot fi utile în identificarea indivizilor care au dezvoltat un răspuns imun în cadrul unei infecții active sau ca urmare a unei infecții anterioare. Deși deocamdată nu sunt disponibile informații complete despre imunitatea după această infecție, datele serologice ar putea identifica subiecții care nu mai sunt susceptibili la infecție. De asemenea, testele serologice ar putea servi unor studii de seroprevalență utile pentru măsuri de control ale infecțiilor din perspectiva sănătății publice și înțelegerea importanței infecțiilor asimptomatice. Totodată, ar putea fi utile pentru identificarea potențialilor donatori de plasmă care ar putea fi folosită în tratamentul formelor severe. Testele serologice ar putea asista în stabilirea diagnosticului infecției active în anumite circumstanțe, dar mai ales pentru scenariul în care un pacient se prezintă cu condiții clinice care ar putea reprezenta complicații tardive ale COVID-19, situație în care RT-PCR ar fi negativ. Testele pentru identificarea anticorpilor sunt cruciale în procesul de urmărire a persoanelor ce vin în contact cu pacienții, definirea expunerii anterioare, identificarea gazdelor de rezervoare virale dar și pentru realizarea viitoarelor studii epidemiologice. Acestea sunt extrem de importante și este necesar să se realizeze în cel mai scurt timp, pentru a putea obține informații privind răspândirea bolii, în special informații privind procentajul de infecții asimptomatice, dar și pentru a estima corect morbiditatea și mortalitatea

În prezent, au loc numeroase discuții științifice privind modul în care o identificare cât mai sensibilă și specifică a titrului de anticorpi anti SARS-CoV-2 va sprijini capacitatea de înțelegere a modului de manifestare a diverselor grupuri populaționale care au fost diagnosticate ca fiind infectate și cum se poate stopa răspândirea acestei infecții.

Testarea serologică ar putea să sprijine screening-ul prioritar al grupurilor cu risc crescut, precum angajații din sistemul sanitar, furnizorii de servicii de livrare sau lucrătorii din domeniul alimentar, fiind posibil ca aceștia să fi dobândit deja un anumit nivel de imunitate și pot astfel continua activitatea și/sau pot reveni la lucru. Poate că, dacă înțelegem mai bine imunitatea la SARS-CoV-2, societatea noastră ar putea reveni mai rapid la normalitate, rezultatele testării contribuind astfel la validarea viitoarelor decizii privind aplicarea, întărirea sau relaxarea măsurilor de limitare a extinderii. Deși un număr de teste imunologice sunt disponibile comercial, acuratețea lor pentru diagnostic și utilizarea optimă rămân a fi studiate. Toate testele serologice ar trebui să fie validate anterior utilizării pe scară largă. Este evident că eforturile comunității științifice în vederea clarificării răspunsului imun al organismului la infecția cu noul coronavirus vor da roade în găsirea acelor teste serologice care să poată să spună cu grad înalt de precizie dacă și când o persoană a fost în contact cu SARS Cov 2, dacă chiar în prezența anticorpilor continuă să răspândească virusul și în ce măsură anticorpii dezvoltați sunt anticorpi protectivi și pe ce perioadă de timp. Acest lucru se va întâmpla în timp. În această etapă, trebuie să înțelegem cum să utilizăm cât mai bine ceea ce avem deja la dispoziție

Un studiu al specialiștilor de la Academia Oamenilor de Știință din Singapore arată că pacienții cu Sars-Cov-2 nu mai sunt contagioși după 11 zile de boală, chiar dacă unii dintre ei ies pozitiv la test, conform Bloomberg. Un test pozitiv nu înseamnă neapărat prezența virusului viu și a infecțiozității,

pentru că după 11 zile virusul nu a mai putut fi izolat și cultivat în laborator. Studiul a fost bazat pe observațiile strânse de la 73 de pacienți. Aceste rezultate ar putea contribui la schimbarea modului în care se face managementul de caz, astfel încât externările să fie făcute nu după rezultatul la teste – respectiv două teste consecutive negative, cum se face și la noi – ci după gradul de infecțiozitate.

Cat dureaza imunitatea pe care o ofera infectia cu noul coronavirus – este o intrebare la care inca nu se cunoaste raspunsul exact. Pentru a avea acest raspuns, este nevoie sa se efectueze studii privind raspunsul imun la nivel populational, de exemplu sa se evidentieze daca persoanele care au fost infectate pot sa faca din nou infectia in conditiile in care sunt din nou expuse, iar daca pot sa faca din nou boala, sa se observe la cat timp de la primul episod a aparut a doua infectare; de asemenea, in conditiile in care ar fi posibil sa apara un nou episod de infectie, sa se observe daca manifestarile sunt asemanatoare, sau evolutia si simptomatologia sunt mai usoare. Practic, la acest moment, nu se cunoaste inca daca acesti anticorpi specifici anticoronavirus SARS-CoV-2 pot sa protejeze persoana de o noua infectie si care ar fi titrul (concentratia) de anticorpi necesari pentru a se considera ca persoana ar fi protejata. Cunoasterea modului in care sistemul nostru imun raspunde la expunerea la noul coronavirus ajuta la intelegerea modului in care poate fi detectata, tratata sau prevenita infectia,

Astmul cantrolat in contextual pandemiei SARS-COV2, nu este considerat un factor de risc semnificativ pentru o forma severa de Covid 19 ,9(fata de HTA,diabet si alte boli respiratorii).Pacientii nu trebuie sa intrerupa sau sa modifice medicatia, tratamentul cu terapie biologica(inhibitori IL4) trebuie continuat. Au existat ipoteze legate de corticoterapia inhalatorie, care ar putea sa reduca riscul infectarii cu SARS-COV-2, pentru ca se stie ca in vitro asocierea cotricoterapiei inhalatorii si bronhodilatator au un efect supresor asupra replicarii coronavirusului si a productiei de cytokine. In diverse studii observationale concentratia de IL13,reduce expresia RECEPTORILOR de ACE2 la pacientii cu astm si atopie, iar expresia ACE2 este mult mai redusa in epiteliul bronsic al pacientului cu astm fata de cel sanatos, astfel se contureaza ipoteza ca pacientul cu astmul bronsic poate fi protejat de infectie .Cea mai scazuta expresie a receptorilor de ACE2 la nivelul epiteliului nazal si bronsic,este la pacientul alergic cu Ig E crescut si cu astm . Pacientul cu astm alergic nu are risc crescut de infectie cu SARS COV2, fata de pacientul cu astm nonalergic are un risc cresct

OMS consideră din ce în ce mai puțin probabil un al doilea val. Directoarea pentru sănătate publică a OMS, Maria Neira, a declarat că modelele cu care se lucrează elimină “tot mai mult” posibilitatea producerii unui al doilea val important de coronavirus, relatează EFE, citat de Agerpres. Într-un interviu acordat postului de radio din Barcelona RAC-1, Maria Neira a cerut totuși “multă prudență” și “bun simț” în această fază “foarte critică” de eliminare a restricțiilor, iar populația să nu dea dovadă “nici de paranoia, nici de excesivă relaxare” și să “învețe să conviețuiască cu bolile infecțioase”. “Există multe modele care avansează numeroase probabilități: de la o reizbucnire punctuală și până la un al doilea val important, dar această ultimă posibilitate este tot mai mult eliminată. Suntem mult mai bine pregătiți în toate domeniile”, a spus ea. “A fost diminuată atât de mult rata de transmitere, încât virusul va avea dificultăți să supraviețuiască. Trebuie să fim însă foarte prudenți pentru a declara că acesta este sfârșitul valului însă datele arată că cel puțin a fost evitată transmiterea și explozia din primele săptămâni”, a spus Neira. Totuși, a precizat, “nu putem face multe previziuni deoarece următoarele săptămâni vor fi o fază critică”. “După relaxare trebuie să vedem cum se comportă virusul. Să sperăm că nu vor mai exista focare, dar va fi o luptă de zi cu zi.

Surse:

- Understanding PCR, Academic Press, 2017, Pages 45-52, Chapter 4 - Quantitative PCR: Things to Consider, Sarah Maddocks, Rowena Jenkins, Editor(s): Sarah Maddocks, Rowena Jenkins, ISBN 9780128026830, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802683-0.00004-6>
- Ghid de diagnostic pentru COVID-19 recomandat de Comisia de Microbiologie Medicala a ministerului Sanatatii si Comisia de microbiologie Medicala a Colegiului Medicilor din Romania, www.ms.ro
- Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases, interim guidance, 19 March 2020, WHO, www.who.int www.centerforhealthsecurity.org
- World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-2019) R&D. <https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/novelcoronavirus/en/>. Published April 11, 2020. Accessed April 15, 2020 World Health Organization. Laboratory testing for coronavirus disease (COVID-19) in suspected human cases. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331501/WHOCovid-19-laboratory-2020.5-eng.pdf>. Published March 19, 2020. Accessed April 15, 2020 Wu Z, McGoogan JM.
- Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease
- Control and prevention [published online ahead of print, 2020 Feb 24]. JAMA. doi: 10.1001/jama.2020.2648 World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 74. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situationreports/20200403-sitrep-74-covid-19-mp.pdf>. Published April 3, 2020. Accessed April 15, 2020 World Health Organization.
- Modes of transmission of virus causing COVID-19: implications for IPC precaution recommendations. <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/modes-oftransmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precautionrecommendations>. Published March 29, 2020. Accessed April 15, 2020. Su S, Wong G, Shi W, et al. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. Trends Microbiol 2016;24(6):490-502
- Linton NM, Kobayashi T, Yang Y, Hayashi K, Akhmetzhanov AR, Jung SM, Yuan B, Kinoshita R, Nishiura H. Incubation Period and Other Epidemiological Characteristics of 2019 Novel Coronavirus Infections with Right Truncation: A Statistical Analysis of Publicly Available Case Data. J Clin Med. 2020 Feb 17;9(2).
- Comisia de Microbiologie Medicală a Ministerului Sănătății. Comisia de Microbiologie Medicală a Colegiului Medicilor din România. Infecția cu SARS-CoV-2. Ref Type: Internet Communication
- <https://raportuldegarda.ro/articol/diagnostic-covid19-testare-sars-cov-2-pcr-cobas/><https://www.who.int/publications-detail/laboratory-testing-for-2019-novel-coronavirus-in-suspected-human-cases-20200117>
- https://www.bio.unibuc.ro/pdf/micro/documente_de_studiat/Cap3-Tehnologia_PCR.pdf<https://ansp.md/wp-content/uploads/2016/02/Ghid-national-de-biosiguranta->

- pentru-laboratoare_2011.pdf <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/about/testing.html> <https://www.biopanda.co.uk/images/covid19-chart.gif>
- https://ansp.md/wp-content/uploads/2016/02/Ghid-national-de-biosiguranta-pentru-laboratoare_2011.pdf
- www.ecdc.europa.eu
- <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/about/testing.html>
- <https://www.biopanda.co.uk/images/covid19-chart.gif>
- <http://www.ms.ro/wp-content/uploads/2020/04/Recomandarea-Comisiilor-de-Microbiologie-Medical%C4%83-a-MS-%C8%99i-CMR-Diagnostic-SARS-CoV-2.pdf>
- <https://www.labcorp.com/antibody-testing>
- <https://raportuldegarda.ro/articol/diagnostic-covid19-testare-sars-cov-2-pcr-cobas/>
- <https://www.who.int/publications-detail/laboratory-testing-for-2019-novel-coronavirus-in-suspected-human-cases-20200117>
- https://www.bio.unibuc.ro/pdf/micro/documente_de_studiat/Cap3-3_Tehnologia_PCR.pdf
- https://ansp.md/wp-content/uploads/2016/02/Ghid-national-de-biosiguranta-pentru-laboratoare_2011.pdf
- <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/about/testing.html>
- <https://www.biopanda.co.uk/images/covid19-chart.gif>

When to use which SARS-CoV-2 diagnostic test

Reliable diagnostic tests targeting patients that are currently infected by the virus, as well as those that have an immune response against the virus, are valuable. However, it is important to understand which tests are most suitable to use depending on their intended purpose, and when the different diagnostic tests available for SARS-CoV-2 are most effectively used

Is my sickness COVID-19?

Tests that detect the virus: RT-PCR Antigen test

How is my body's immune system reacting to the virus?

Tests that detect immune response and potential immunity* Antibody tests

