

EL ROL DE LA SALIVA EN LA IDENTIFICACIÓN DEL SARS-CoV-2

The role of saliva in the identification of SARS-CoV-2

Crespo Crespo Cristina Mercedes ^{*1}, Pesántez Crespo Jessica Karolina ¹, Castillo Solano Freddy Damián ²

¹ Carrera de Odontología, Unidad Académica de Salud y Bienestar, Universidad Católica de Cuenca, Campus Universitario Azogues.

* cmcrespoc@ucacue.edu.ec

RESUMEN

El objetivo fue evaluar el rol de las pruebas en saliva para el diagnóstico del COVID-19. Metodología fue un estudio de revisión de la literatura entre los meses de julio a noviembre del 2020, los idiomas fueron español e inglés, los artículos sobre el tema se consultaron en las bases científicas PubMed, Scopus, Redalyc, Google Scholar, Ebscohost, SciELO, y Springer, se incluyeron investigaciones sistemáticas cortas, ensayos clínicos pilotos, revisiones de literatura, cartas al editor e información de un documento electrónico debidamente contrastado. Los principales resultados que se resaltan llevan a determinar que el diagnóstico de SARS-CoV-2 en saliva sería un procedimiento no invasivo, permite una detección rápida y temprana de la enfermedad, que permitiría seguimiento y reduce riesgo de transmisión nosocomial, es útil en el reemplazo de hisopados nasofaríngeos cuando ello esté contraindicado; además los especímenes salivales, resultan confiables en los análisis moleculares, en razón de su auto colección minimizando errores por el traslado de la muestra, el costo es menor, es poco invasivo, ello especialmente útil si se realizan procedimientos epidemiológicos con recursos limitados. Conclusiones: la evidencia cada vez es mayor al encontrar a la saliva como el fluido que ofrece varios beneficios para el diagnóstico del Covid-19, entre ellos la sencillez del proceso, el costo y especialmente el poder detectar la enfermedad en etapas iniciales.

Palabras clave: SARS-CoV-2, COVID-19, Pruebas en Saliva, Diagnóstico de SARS-CoV-2; Betacoronavirus.

ABSTRACT

The objective was to evaluate the role of saliva tests for the diagnosis of COVID-19. This is a literature review study performed between July and November of 2020. The languages used were Spanish and English. We used multiple search engines such as PubMed, Scopus, Redalyc, Google Scholar, Ebscohost, SciELO, and Springer to obtain scientific articles on the subject. The article also includes short systematic researches, pilot clinical trials, literature reviews, letters to the editor, and information from an electronic document. The results indicate that the diagnosis of Sars-Cov-2 in the saliva is a non-invasive procedure that allows a rapid and early detection of the disease. This method also enables monitoring while reducing the risk of nosocomial transmission. Thus, it is useful in the replacement of nasopharyngeal swabs when they are contraindicated. In addition, salivary specimens are reliable in the molecular analysis due to their self-collection which also minimizes errors during sample transfer. The cost is lower and is not invasive. This is particularly important if epidemiological procedures are performed with limited resources. Conclusions: The paper's main conclusions are based on new evidence that shows saliva as the fluid that offers several benefits for the diagnosis of Covid-19 including the simplicity of the process, the cost, and especially the ability to detect the disease in initial stages.

Key words: SARS-CoV-2; COVID-19; Saliva Tests; SARS-CoV-2 Diagnosis; Betacoronavirus.

INTRODUCCIÓN

La situación mundial cambió con el nuevo coronavirus que surgió en Wuhan a finales del 2019, ocasionando una infección altamente transmisible, este neo patógeno fue llamado por el Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) como SARS-CoV-2. Los coronavirus por lo general ocasionan una sintomatología leve, pero algunas cepas pueden afectar gravemente como las que ocasionan el síndrome respiratorio agudo severo y neumonías que llevarían a desenlaces fatales. Lamentablemente la enfermedad ocasionada por este nuevo virus que la Organización Mundial de la Salud (OMS) la llamaría como Covid-19, se ha extendido a nivel mundial, según lo declarado por la misma OMS y la Emergencia de Salud Pública de Preocupación Internacional (PHEIC). Han transcurrido ya dos años desde el primer caso reportado, y hasta la fecha existen 352,5 millones de casos de coronavirus. Con un corte al 16 de enero de 2022, alrededor de 5,6 millones de personas habrían fallecido a nivel mundial a consecuencia del COVID-19 y en América se superan los casi 2,4 millones de decesos por día.^{1,2} A la par de la enfermedad el mundo emprendió una carrera vertiginosa desarrollando vacunas entre ellas las de ARNm mensajero (ARNm genéticamente modificado para producir la proteína de la espícula que se encuentra en la superficie del virus de la COVID-19 Pfizer-BioNTec, Moderna), Vacuna de vector Viral (material genético del virus colocado en una versión modificada de un virus diferente Janssen de Johnson & Johnson, AstraZeneca), vacunas de subunidades proteicas (incluyen las partes de un virus que mejor estimulan al sistema inmunitario), y en cifras hasta el momento existe un 60.5% de la población mundial vacunada con al menos una dosis del esquema, y 9.87 billones de dosis que han sido administradas, con un promedio de 27.83 millones de dosis por día, y un 9.5 % de la población de países con bajos ingresos que han recibido al menos una dosis.³

Sin embargo, aun cuando las cifras de inmunización son importantes, es necesario ante las nuevas variantes tener estrategias que controlen la enfermedad y no solamente en cuanto a medidas sanitarias preventivas sino mediante la ejecución masiva de pruebas que permitan un tamizaje que controle la continua transmisión entre la población y personal de salud.

El hisopado nasofaríngeo es el modo de recolección de mayor utilización hasta el momento para la detección del genoma viral, mediante la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa cuantitativa (qRT-PCR) o mediante la detección de antígenos con una sensibilidad menor, pero todos estos protocolos requieren de laboratorios equipados con adecuada bioseguridad, además de técnicos especializados y profesionales sanitarios capacitados para el efecto; por otro lado los insumos que recomien-

da la OMS para la recolección de las muestras biológicas resultan onerosos especialmente en países que dependen de la importación; ante ello se han estudiado cada vez con mayor énfasis procedimientos alternativos que permitan procesar muestras en un contexto epidemiológico que requiere resultados pronto y certeros; en este sentido la saliva está emergiendo como una opción adecuada para el diagnóstico de SARS-CoV-2 especialmente el proceso de auto recolección mediante la utilización de algodón hidrófilo con resultados satisfactorios cuando se le ha comparado con el método convencional ($k=0,79$ IC del 95 0.56-1,00).⁴

La presente revisión resume estudios que han ido en orden creciente respecto de la utilización de protocolos alternativos para el diagnóstico rápido y temprano del SARS-CoV-2, como son los que utilizan muestras de saliva que pudiesen reemplazar a las tradicionales obtenidas mediante hisopados nasofaríngeos.

En razón de lo antedicho se analizará la evidencia científica disponible, y así aportar información en el contexto del diagnóstico oportuno especialmente en las fases agudas de la enfermedad que ha causado un impacto mundial sin precedentes.

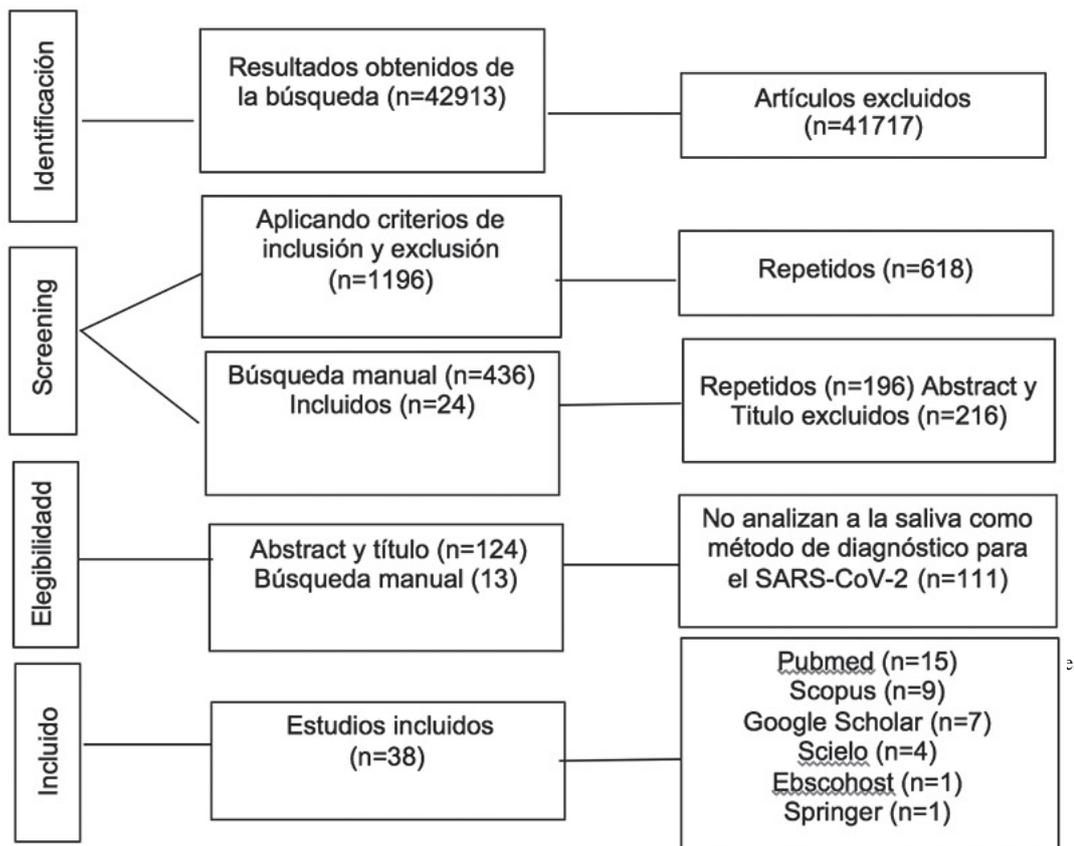
MATERIALES Y MÉTODOS

Estrategia de búsqueda

La identificación, la elegibilidad y la inclusión de artículos se desarrolló de acuerdo con las pautas de la declaración PRISMA. La búsqueda en bases de datos dio como resultado 42913 artículos las palabras clave que se utilizaron fueron: Sars-Cov-2, Covid-19, Saliva, Test, Diagnóstico, Odontología, Betacoronavirus y sus contrapartes en idioma inglés, en coherencia con los descriptores DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud) y MeSH (Medical Subject Headings) y, con la ayuda de los operadores booleanos AND y OR., luego de aplicar los criterios de inclusión y exclusión se obtuvo un total de 1196 artículos, de estos, 618 fueron repetidos.

Posteriormente 111 artículos fueron excluidos después de leer el título y el resumen por no cumplir con el análisis de la variable saliva como posible método de diagnóstico para el SARS-CoV-2, al final 13 estudios potencialmente elegibles que sumados a los 24 que arroja la búsqueda manual se leyeron en detalle siendo un total de 38 artículos. Las bases de datos incluidas son: 15 artículos de Pubmed, 9 artículos de base Scopus, 7 artículos de Google Scholar, 4 de base Scielo, 1 de Ebscohost, 1 de Springer

Tabla 1. Diagrama de flujo



Criterios de inclusión:

- Artículos 2020-2021-2022
- Artículos de texto completo y aporte de resúmenes.
- Artículos originales
- Revisiones de la literatura, Sistemáticas
- Cartas al editor y de visión actual
- Páginas WEB que tenían información contrastada.
- Idiomas Inglés-español

Criterios de exclusión

- En razón de la limitada evidencia científica que existe aún sobre el tema, la exclusión se redujo solamente a considerar artículos que no proporcionaron información completa.

De la búsqueda científica y luego de considerar la mayor pertinencia con el tema, la procedencia en relación con revistas de impacto, finalmente los artículos quedaron en 36 disponibles en texto completo y 2 con el aporte de los resúmenes.

Pruebas en saliva como método diagnóstico

El noble coronavirus hoy por hoy ha retado a la autoridad sanitaria de cada uno de los países afectados, así como

también la economía, debido a su fácil contagio, y las complicaciones especialmente de las vías respiratorias, que en muchos de los casos conducen a desenlaces fatales; por tanto lo primordial es la detección del virus SARS-CoV-2 para conducir a un adecuado tratamiento, y control de las infecciones a nivel comunitario, requiriendo para ello confirmar de manera acertada la presencia viral a través de las pruebas moleculares de virus y las inmunológicas; mientras ello sucede la comunidad científica ha centrado sus esfuerzos en encontrar esquemas farmacológicos adecuados para la enfermedad, vacunas y medidas preventivas o de control en la propagación de la infección.⁵⁻⁷

Es conocido según lo refieren varios autores que la forma de transmisión es a través de los aerosoles, gotas o secreciones respiratorias de personas contagiadas y puede entrar a las células huésped a través de los receptores de la enzima convertidora de angiotensina tipo 2 (ACE 2), estos receptores se encuentran principalmente a nivel de las células epiteliales del intestino, células del musculo liso arterial, células basales epidérmicas de la piel y la capa basal del epitelio escamoso no queratinizado de la mucosa nasal, nasofaríngea y bucal, también se expresa a nivel del cerebro⁸⁻¹⁰, no obstante, se conoce que el mayor nivel de expresión de los genes ACE2 corresponde a las células del

epitelio alveolar, cavidad oral y en menor medida a nivel de los túbulos glomerulares.¹¹⁻¹⁴

En lo que se refiere a las pruebas diagnósticas encargadas de detectar el virus del Covid-19, actualmente se dispone de las basadas en la detección directa del material genético del virus, pruebas cuantitativas y pruebas rápidas para la localización de anticuerpos basadas en la respuesta inmunológica del paciente; la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR), permite detectar el RNA viral en pacientes con sospecha o sintomatología de COVID-19, a través de hisopado faríngeo y nasofaríngeos, esputo, lavado bronco alveolar, con una sensibilidad del 32%, 63%, 72% y 93% respectivamente, pero este tipo de procedimientos de laboratorio han demostrado presentar falsos negativos, lo cual está relacionado a los estadios de la infección y de la enfermedad, por tal motivo se ha sugerido que el diagnóstico y aislamiento deben apoyarse con los signos clínicos e Imagenología. En tal sentido ante el hecho de los problemas respecto de la toma de muestras con hisopados nasofaríngeos por una eventual contaminación, se van visualizando otras opciones que permitan mantener la sensibilidad y especificidad de las pruebas clínicas.^{14-17,18}

Otro elemento a considerar es que si bien las muestras de hisopados han sido aceptadas universalmente y avaladas por la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA) de los Estados Unidos, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la OMS, presentan ciertas desventajas en el momento de su ejecución, como por ejemplo requiere personal sanitario entrenado en la toma de muestras, exposición de alto riesgo, y frecuentemente se reporta escases de equipo protector e hisopos, consecuentemente, hay que tomar en consideración, que el método de recolección de hisopado nasofaríngeo ha causado una sobrecarga a la parte logística y económica de los sistemas de salud; adicionalmente los pacientes reportan molestias durante el procedimiento, como dolor, estornudos y sangrado; por tal motivo es necesario simplificar y reducir al mínimo los métodos invasivos para disminuir el riesgo al personal de salud.^{14,19}

Como una solución emergen las pruebas en saliva considerando varios aspectos, así, hay que enfatizar en el hecho de las vías en las que se puede detectar el virus en saliva, en ese contexto varios autores coinciden en que la primera hace referencia a la localización del virus en el tracto respiratorio inferior y superior y en boca el traspaso de secreciones responde a un intercambio bidireccional, en segundo lugar el torrente sanguíneo puede transportar el virus e ingresar a la cavidad bucal a través del líquido crevicular, y una tercera forma podría ser la colonización e infección en las glándulas salivales mayores y menores y la posterior emisión de saliva a través de los ductos excretores, a todo

ello se suma el hecho de que a nivel del epitelio de los conductos glandulares el receptor ACE2 es abundante, y se ha evidenciado que las glándulas salivales suelen ser muy afectadas por el virus SARS-CoV y podría eventualmente acontecer lo mismo con el del Covid-19.^{20,21} Las muestras de saliva permiten realizar la extracción del ARN viral, pudiendo detectarse importante carga durante las primeras semanas de infección con un curso decreciente, y cuya permanencia podría durar varios días posterior al inicio de la sintomatología de la enfermedad; se recalca también la presencia de ACE-2 a nivel de la lámina basal del epitelio de la mucosa oral, epitelio de la lengua, piso de boca y los conductos secretores de glándulas salivales, comprobado en animales de experimentación (Macaca mulatta), lo que le confiere un alto margen de seguridad y de consistencia (90%) en la detección de virus respiratorios. La inmunoglobulina A secretoria específica del SARS-CoV en saliva, encontrada en modelos experimentales apunta a determinar que un diagnóstico de Covid-19 se podría conseguir usando anticuerpos específicos.¹⁵ De otro lado la prueba en saliva elimina eventualmente la necesidad del hisopado y el medio de transporte, por lo tanto, disminuye la interacción del personal de salud y los individuos potencialmente infectados.²² Esto resulta importante especialmente al proponer la auto recolección de la muestra presentada en algunos estudios como un protocolo alternativo, sencillo, no invasivo, seguro y cuya sensibilidad en el contexto de la prueba clínica no se afecta. De Oliveira et al.⁴, (2022) realizó un estudio comparando las dos muestras tanto nasofaríngeas como de saliva; presentando un protocolo mediante la provisión de kits a un grupo de pacientes sintomáticos y asintomáticos de Covid-19, provistos de una bolita de algodón hidrófilo (0,5 cm diámetro) para la toma muestral, solicitando introducirla al interior de su cavidad bucal y sumergirlo en saliva por un minuto, para luego colocarla en un tubo estéril (9ml) sin aditivo para la transportación, al mismo que se lo envuelve en una toallita de 15×10 cm de isopropanol al 70%, todo ello siempre con la recomendación de hacerlo en las mejores condiciones de asepsia; los resultados al analizar prospectivamente las muestras nasofaríngeas y las de saliva presentaron una concordancia del 97% respecto del protocolo alternativo, y cuya extracción de ácidos nucleicos puede ser hasta 24 horas posteriores a la recolección; proponiendo que la muestra biológica de saliva es excelente en el diagnóstico del SARS-CoV-2.⁴

Las muestras de saliva han sido utilizadas durante mucho tiempo en el diagnóstico de varias afecciones virales, entre ellas las causadas por el Virus del Papiloma Humano (VPH), el de la Hepatitis A y E, y el de la Inmunodeficiencia Adquirida (VIH), las experiencias han sido positivas toda vez que se trata de procedimientos sencillos, económicos, no invasivos y con un grado menor de exposición del personal sanitario; si lo trasladamos al diagnóstico de la

Covid-19 sería de gran beneficio y coadyuvaría en la descongestión de los sistemas de salud pública.²³ Ante ello la comunidad científica ha dado luz verde para utilizar la saliva como muestra alternativa o complementaria en la detección del virus debido a que las células epiteliales de las glándulas salivales muestran una expresión elevada de ACE 2, entonces puede decirse que, una vez infectadas las glándulas salivales mayores y menores, el virus puede ser liberado en cantidades importantes a través de los conductos salivales.^{20,21,23}

Los marcadores biológicos como ADN, antígenos, anticuerpos y ARN viral son cruciales para el diagnóstico de infecciones virales en muestras de saliva; la presencia de Inmunoglobulina A (IgA) en saliva ha resultado ser beneficiosa y en cierto sentido causar ventaja sobre la muestra de sangre, en particular, por la IgA sérica que ha sido detectada en el

suero de pacientes contagiados y se presume que tiene una temprana aparición, esto es dos días después del inicio de síntomas, en contraste, con los anticuerpos IgM o IgG.^{18,24}

RESULTADOS

Extracción de datos

Se utilizaron fichas bibliográficas para extraer los datos más importantes de los estudios. Los datos incluidos fueron: nombre del autor, título, revista, volumen, número, año de publicación, páginas, resumen, palabras clave, temáticas abordadas, idea central y URL. La siguiente tabla expresa un resumen de la principal información que fue extraída.

Tabla 2. Utilidad del test en saliva

UTILIDAD DEL TEST EN SALIVA			
Autor/año	Tipo de estudio	Variable	Resultado de estudio
Procop et al. 2020	Ensayo clínico	Muestras de saliva mejoradas para diagnóstico de SARS-CoV-2	Valor CT muestras positivas de NPS 20,55, CT muestras de saliva mejorada fue de 24,16 Carga viral baja en saliva disminuye falsos positivos en relación con NPS.
Azzi, L. et al. 2020	Artículo original. (Revisión)	Métodos y técnicas para diagnóstico salival en la COVID-19	Útil por la auto recolección, facilidad, menor costo, incluir en estudios epidemiológicos a gran escala.
Nunes S. et al. 2020	Ensayo clínico	Validar el uso de saliva como muestra biológica para el diagnóstico para el SARS-CoV-2	La sensibilidad y la especificidad de la RT-PCR con muestras de saliva fueron del 94,4% (IC del 95%: 86,4 a 97,8) y del 97,62% (IC del 95%: 91,7 a 99,3), respectivamente.
Takeuchi Y. et al. 2020	Artículo de Revisión	Comparar la muestra salival con el NPS	Varios estudios indican que el SARS-CoV-2 se detecta a partir de la saliva con tanta eficacia como en NPS.
To KK. et al. 2020	Ensayo clínico	Determinar la presencia del virus SARS-CoV-2 en saliva	El Covid-19 se detectó en las muestras de saliva iniciales de 11 pacientes (91,7%) de un total de 12 pacientes.
Fernández et al. 2020	Artículo de Revisión Sistemática	Valor diagnóstico potencial y/u otras propiedades de los marcadores biológicos en la saliva de pacientes con COVID-19	28 estudios detectaron la presencia de ARN del SARS-CoV-2 en la saliva, la misma que ofreció una sensibilidad y especificidad para la detección del SARS-CoV-2 comparable a la del estándar actual de hisopos nasofaríngeos y orofaríngeos
Sapkota D. et al. 2020	Artículo de Revisión	Biomarcadores salivales en el diagnóstico de Covid-19	Varios biomarcadores salivales, como los metabolitos salivales, prometen ser útiles para una mejor comprensión de COVID-19 y posiblemente en la identificación de pacientes con diversos grados de gravedad, incluidos los portadores asintomáticos.
Czumbel L. et al.	Metaanálisis	Confiabilidad y consistencia de la detección del ARN viral del SARS-CoV-2 en muestras de saliva	Una sensibilidad del 91% (IC 80-99%) para las pruebas de saliva y una sensibilidad del 98% (IC 89-100%) para las pruebas de NPS en pacientes con COVID-19 previamente confirmados.
Altawalah H. et al. 2020	Estudio Transversal	Uso potencial de la detección por RT-PCR de SARS-CoV-2 en muestras de saliva	La sensibilidad y la especificidad de la RT-PCR para el diagnóstico de COVID-19 en saliva fue de 83,43% (IC del 95%: 79,07-87,20) y 96,71% (IC del 95%: 94,85-98,04%), respectivamente.
Fang et al. 2020	Carta al editor	Comparaciones en el tiempo de diseminación viral del SARS-CoV-2 de diferentes muestras en pacientes en UCI y fuera de UCI	En el Hospital Central de Xiangtan analizaron la conversión de ácido nucleico del SARS-CoV-2 utilizando pruebas PCR, resultando que la tasa de conversión positiva de ácido nucleico para saliva fue del 78.1% superior a lágrimas y orina, con un tiempo aproximado entre 13 y 17 días.
Asociación Española de Vacunología. 2020	Publicación en WEB	Autorizada una prueba de saliva para el diagnóstico de covid 19	Saliva Direct es muy sensible y con similitud a lo que se puede obtener mediante las pruebas de hisopados nasofaríngeos.
Luana Prado Rolim de Oliveira, et al. 2022	Artículo original	Protocolo alternativo de detección del SARS-CoV-2 a partir de la saliva autolimitada para diagnóstico masivo y estudios epidemiológicos en regiones de baja afluencia	Concordancia del 97% respecto del protocolo de auto recolección, , establecer una metodología no supervisada de muestras para el diagnóstico del SRAS-CoV-2 por qRT-PCR, lo que alivia la demanda de productos desechables específicos, personal sanitario y equipos de protección individual

DISCUSIÓN

Azzi et al. y Nunez et al. (2020) evaluaron la eficacia del diagnóstico de SARS-CoV-2 en saliva, asumiendo que, es una muestra confiable que permite una auto recolección, por ende, no requiere la presencia de personal sanitario entrenado reduciendo así la probabilidad de contaminación cruzada; además es un procedimiento no invasivo, menos costoso, y práctico si se requiere de una recolección masiva aspectos importantes en el contexto de la situación sanitaria actual ante la mayor contagiosidad de las recientes variantes detectadas.²⁵⁻²⁷

La investigación proporcionada por el Centro Chino para el control y la prevención de enfermedades (CCDC), al identificar el virus en pacientes contagiados por Covid-19, reportaron algunas cepas detectadas en fluido salival hasta 29 días después de la infección; en tal razón se podrían diferenciar los biomarcadores a través de procesos no invasivos (auto colección), con una ventaja sobre los procesos de recolección nasofaríngeo que conllevan un malestar y un riesgo implícito de sangrado especialmente en pacientes que tengan trombocitopenia, marca también la diferencia con el esputo del tracto respiratorio inferior por riesgos de transmisión de virus y limitaciones diagnósticas.^{23,25} Pacheco et al., (2020) en su revisión describe que los métodos utilizados actualmente para pruebas PCR, han presentado ciertas debilidades; es decir los hisopados acarrear problemas diversos que han afectado el diagnóstico temprano de la enfermedad, de otro lado la presencia del receptor celular ACE2 en ciertos tejidos bucales, como el epitelio del conducto de las glándulas salivales ratifica la presencia de mayores niveles del virus en cavidad oral y orofaringe en relación con la nasofaringe, ello infiere que la liberación del virus es importante en saliva.¹⁸

Entre otros análisis que se realizan respecto de las maniobras de hisopados nasofaríngeos, Takeuchi et al. (2020) manifiesta inconvenientes como por ejemplo la exposición del personal de salud a más de la dificultad del procedimiento en sí mismo, y si lo que se desea es resolver rápido un diagnóstico ante situaciones de emergencia sanitaria y que al tiempo resulte ser confiable los procedimientos con el fluido oral resultan convenientes; de igual forma Azzi et al., refiere que el diagnóstico en saliva resulta ser eficiente en los pacientes afectados por Covid dentro de las primeras semanas de iniciación sintomática que incluso estuvieron contrapuestos a resultados negativos mediante la toma de hisopados, con esto se afirma la importante carga viral detectada en saliva, la misma que va disminuyendo en los días subsecuentes de la enfermedad, y aun a pesar de aquello se puede considerar que el SARS-CoV-2 se detecta a partir de la saliva con tanta eficacia como con los métodos convencionales, incluso se observa una menor variabilidad; para Fernández et al., en el 2020 la saliva ofreció una sensi-

bilidad y especificidad para la detección del SARS-CoV-2 comparable a la del estándar actual de hisopos nasofaríngeos y orofaríngeos.^{17,15,28} En concordancia con este estudio Kandel et al., manifiesta que, si bien los estudios clínicos hasta el momento no son muy numerosos y se realizan en pacientes hospitalizados adultos, el nivel de concordancia observada en su estudio de muestras pareadas entre hisopados y saliva fue del 98,4% y una sensibilidad de 0,91 y 0,93, en donde la sensibilidad algo menor de la saliva probablemente esté en relación con una detección en etapas tardías de la enfermedad, cuando la carga viral en las vías respiratorias disminuye, estos mismos autores refieren también que las pruebas de saliva presentan ciertos inconvenientes que tienen que ver con una diferente viscosidad y consistencia de las muestras o un volumen insuficiente; en este mismo sentido indican que la preparación resulta más laboriosa en comparación con las de hisopados faríngeos, aunque recalcan que ello no afecta a la sensibilidad de la prueba.²⁹ La evidencia que se va presentando en cuanto a la utilización de la saliva como medio diagnóstico para COVID-19, ha llevado a que kits de PCR para muestras de saliva ya han sido aprobados por la FDA en los EE. UU y distribuidos a nivel mundial, y en abril de 2020, se autoriza por parte de la misma entidad el comienzo de las pruebas clínicas para la detección de la infección por el virus a través de muestras de saliva en convenio con la Universidad de Rutgers, institución que diseñó el test.¹ En septiembre del año 2020, a través de la Asociación española de Vacunología se difunde la noticia en la que investigadores de la escuela de Salud Pública de Yale desarrollaron la prueba "Saliva-Direct", la misma que ha recibido ya una autorización de la FDA para un uso de emergencia. Consideraron para ello la estabilidad del ARN del Sars-CoV-2 en saliva de individuos infectados durante períodos prolongados y a temperaturas en diferentes escalas. Los resultados demuestran que Saliva Direct es muy sensible y con similitud a lo que se puede obtener mediante las pruebas de hisopados nasofaríngeos.³⁰

Existe consenso en cuanto a los aspectos a considerar para establecer un beneficio de las pruebas en saliva, citando entre ellos, la facilidad del procedimiento, su inocuidad y comodidad en relación a los hisopados; otro elemento importante es poder realizar controles seriados en donde los hisopados convencionales tendrían una desventaja en relación con las muestras en saliva, sumándose también el hecho de que el proceso de la toma de muestras por hisopados y más si estas deben ser a repetición, es un riesgo constante de contagio entre los trabajadores de la salud, versus la auto recolección que puede hacer el paciente con una muestra de saliva o también desde un centro de atención sanitaria público o privado que disminuye el riesgo de transmisión nosocomial del Covid-19.²⁶ Al respecto la muestra salival al analizar su protocolo de muestreo, varios estudios indican que el permanecer en

ayuno unas horas antes de la recolección e incluso desde la noche anterior, incrementa la concentración de ARN, sumándose el factor tiempo que juega a favor para diagnosticar tempranamente el virus.^{23,26,31} Lo antedicho tiene un fundamento en el hecho precisamente de que estudios experimentales en animales mostraron la presencia de SIgA en saliva, evidenciándose una concordancia del 90% entre las muestras nasofaríngeas y saliva para la detección de virus respiratorios entre ellos coronavirus, igual otros presentaron una gran carga viral con presencia del ARN del SARS-CoV tanto en muestras orofaríngeas y de saliva, permitiendo que se pueda plantear el supuesto científico de que la saliva es un probable reservorio diagnóstico que ayude a una detección oportuna de la enfermedad pandémica actual.³²⁻³⁴ Fang et al.³⁵, (2020) refiere que una importante investigación en el Hospital Central de Xiangtan analizó la conversión de ácido nucleico del SARS-CoV-2 utilizando pruebas PCR, resultando que la tasa de conversión positiva de ácido nucleico para saliva fue del 78,1% superior a lágrimas y orina, con un tiempo aproximado entre 13 y 17 días. Otra investigación refiere que en muestras de saliva orofaríngeas se detectó el ARN viral en un 87% de pacientes, refiriendo que la carga viral fue más alta en la primera semana de enfermedad y fue disminuyendo en las semanas posteriores al inicio de los síntomas.³⁶ La evidencia científica presenta una importante información respecto de la utilidad de las pruebas en saliva, aunque también se analiza que la mayoría de estudios corresponden a muestras pequeñas, pacientes asintomáticos u oligosintomáticos, pacientes hospitalizados no críticos imposibilitados de escupir, entre otros, la dificultad de una auto recolección en niños pequeños, etc., a más de requerir un minucioso procesamiento y la espera de resultados a las 24 horas de su recolección. Sería interesante que aumente el número de investigaciones experimentales a fin de recomendar las pruebas en saliva dentro de los escenarios clínicos demandantes.^{4,17,28,37,38}

CONCLUSIONES

Ante la necesidad de solucionar el problema de la pandemia, en el contexto de la salud pública, emerge como una alentadora solución, en el aspecto diagnóstico la utilización de las pruebas en saliva para detectar el virus SARS-CoV-2, esto en razón de que existe ya una importante evidencia de la alta carga viral detectada en el fluido oral, cuya presencia y persistencia ha sido comprobada en algunos análisis experimentales; esta situación permite el diagnóstico temprano del Covid-19, a la par del inicio de los primeros síntomas; adicionalmente como un factor altamente superlativo está la ventaja de constituirse en una prueba más simple, menos costosa, menos invasiva y más

accesible para realizar el análisis microbiológico molecular; se las puede considerar eventualmente útiles en programas de cribado masivo o para prevención de brotes en los centros sanitarios en personal de primera línea, lo que ayudaría para presentarla como uso alternativo en momentos en donde los escenarios epidemiológicos sean altamente difíciles.

Conflicto de intereses: Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Referencias Bibliográficas

1. Statista. 2022. Coronavirus: muertes en el mundo por continente en 2022 | Statista. [online] Available at: <<https://es.statista.com/estadisticas/1107719/covid-19-numero-de-muertes-a-nivel-mundial-por-region/>> [Accessed 23 January 2022].}
2. Our World in Data. "Coronavirus (COVID-19) Vaccinations - Statistics and Research." Our World in Data, 2021, ourworldindata.org/covid-vaccinations?country=OWID_WRL.
3. Melián A; Calcumil P; Boin C; Carrasco R. Detección de COVID -19 (SARS-CoV-2) Mediante la Saliva: Una Alternativa Diagnóstica poco Invasiva. *Int. J. Odontostomat.* [Internet] 2020; 14(3): 316-320. DOI <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-381X202000030031>
4. de Oliveira, et al. "Alternative SARS-CoV-2 Detection Protocol from Self-Collected Saliva for Mass Diagnosis and Epidemiological Studies in Low-Incoming Regions." *Journal of Virological Methods*, . [Internet] 2022; 300:114382. DOI 10.1016/j.jviro-met.2021.114382
5. Pasomsub E., S.P. Watcharananan, K. Boonyawat, P. Janchompoo. et al. Saliva sample as a non-invasive specimen for the diagnosis of coronavirus disease 2019: a cross-sectional study. *Clinical Microbiology and Infection.* [Internet] 2020. DOI <https://doi.org/10.2016/j.cmi.2020.05.001>
6. Sapkota D, Søland TM, Galtung HK, et al COVID-19 salivary signature: diagnostic and research opportunities. *J Clin Pathol.* [Internet] 2020;0:1-6 DOI: 10.1136/jclinpath-2020-20683
7. Pérez-Domínguez, M., Pérez-Y; Ibarra L. SARS-CoV-2 en saliva: potencial vía de contagio e implicaciones en el tratamiento del paciente odontológico. *Odous Científica.* [Internet] 2020; 21(1): 77-88 77. Disponible en https://www.researchgate.net/publication/340540327_SARS-CoV-2_en_saliva_potencial_via_de_contagio_e_implicaciones_en_el_tratamiento_del_paciente_odont

- ologico
8. Dadlani S. Sars-CoV-2 Transmission in a Dental Practice in Spain: After the Outbreak. *Int J of Dent.* [Internet] 2020; 1-4 DOI <https://doi.org/10.1155/2020/8828616>
 9. Pascolo L; Zupin L; Melato M; Tricarico PM; Crovella S. TMPRSS2 and ACE2 Coexpression in SARS-CoV-2 Salivary Glands Infection. *J Dent Res.* [Internet] 2020; 99(10): 1120-1121. DOI 10.1177/0022034520933589
 10. Jacobs M; Van Eeckhoutte HP; Wijnant SRA; et al. Increased expression of ACE2, the SARS-CoV-2 entry receptor, in alveolar and bronchial epithelium of smokers and COPD subjects. *Eur Respir J.* [Internet] 2020; 1-10 <https://doi.org/10.1183/13993003.02378-2020>.
 11. Xu H; Zhong L; Deng J; Peng J; Dan H; Zeng X; Li T; Chen Q. High Expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *IJOS.* [Internet] 2020;12:8;1-5. <https://doi.org/10.1038/s41368-020-0074-x>
 12. Ghafouri S; Noroozi R; Davood M; Branicki W; Pospiech E; Sayad A; Pyrc K; et al. : Angiotensin converting enzyme: A review on expression profile and its association with human disorders with special focus on SARS-CoV-2 infection. *Vasc Ph.* [Internet] 2020; 16680; 1-10. DOI <https://doi.org/10.1016/j.vph.2020.106680>
 13. Yuki K; Fujiogi M; Koutsogiannaki S. Covid-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol.* [Internet] 2020; 215: 108427. DOI <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108427>
 14. Morales E. La Saliva como Biomuestra para Diagnóstico de Infección por SARS-CoV-2: Una Revisión. *Int. J. Odontostomat.* [Internet] 2020; 14(3):327-330. DOI <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-381X2020000300327>
 15. Pérez M; Pérez YL. SARS-CoV-2 en saliva: potencial vía de contagio e implicaciones en el tratamiento del paciente odontológico. *Odus Científica.* [Internet] 2020;21:1 77-88. Disponible en https://www.researchgate.net/publication/340540327_SARS-CoV-2_en_saliva_potencial_via_de_contagio_e_implicaciones_en_el_tratamiento_del_paciente_odontologico.
 16. Wiersinga WJ; Rhodes A; Cheng AC; Peacock SJ; Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA.* [Internet] 2020;324(8):782-793. <https://edhub.ama-assn.org/jn-learning/module/2768391>
 17. Checchi V, Bellini P, Bencivenni D, Consolo U. COVID-19 dentistry-related aspects: a literature overview. *Int Dent J.* [Internet] 2020. 1-7. DOI <https://doi.org/10.1111/idj.12601>
 18. Pacheco M., Pacheco J., Hernández A., Cázares de León F. "Consideraciones sobre el diagnóstico de COVID-19 y el papel del diagnóstico salival.". *Revista ADM.* [Internet] 2020; 77(4): 191-196. DOI: 10.35366/95112
 19. Czumbel LM; Kiss S; Farkas N; Mandel I; Hegyi A; Nagy Á; et al. Saliva as a Candidate for COVID-19 Diagnostic Testing: A Meta-Analysis. *Front Med.* [Internet] 2020; 4(7):465. DOI 10.3389/fmed.2020.00465
 20. Sabino R., Gomes A., Siqueira L. Coronavirus COVID-19 impacts to dentistry and potential salivary diagnosis. *Clin Oral Invest.* [Internet] 2020; 24: 1619-1621. DOI: <https://www.doi.org/10.1007/s00784-020-03248-x>
 21. Li Y; Ren B; Peng X., et al. Saliva is a non-negligible factor in the spread of COVID-19. *Mol Oral Microbiol.* [Internet] 2020;35: 141- 145. Disponible en <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/omi.1228>
 22. Procop GW; Shrestha NK; Vogel S; Van Sickle K; Harrington S; Rhoads DD; et al. A direct comparison of enhanced saliva to nasopharyngeal swab for the detection of SARS-CoV-2 in symptomatic patients. *J Clin Microbiol.* [Internet] 2020; 58(11)1946-20 DOI 10.1128/JCM.01946-20
 23. To, K. K.; Tsang, O. T.; Chik-Yan Yip, C.; Chan, K. H.; Wu, T. C.; Chan, J. M. C.; Leung, W. S.; Chik, T. S.; Choi, C. Y.; Kandamby, D. H.; et al. Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. *Clin Infect Dis.* [Internet] 2020;71(15):841-3. DOI <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa149>
 24. Baghizadeh Fini M. Oral saliva and COVID-19. *Oral Oncol.* [Internet] 2020; 108: 104821. DOI 10.1016/j.oraloncology.2020.104821
 25. Azzi, L., et. al. Diagnostic Salivary Tests for SARS-CoV-2. *Journal of Dental Research.* [Internet] 2020;1. DOI <https://doi.org/10.1177/0022034520969670>
 26. Hung K., Sun Y., Chen B., et al. New COVID-19 saliva-based test: How good is it compared with the current nasopharyngeal or throat swab test?. *J Chin Med Assoc.* [Internet] 2020; 83(10): 891-894. DOI 10.1097/JCMA.0000000000000396
 27. Nunes S., Souza D., Martins E. et al. Saliva is a reliable, non-invasive specimen for SARS-CoV-2 detection. *Braz J Infect Dis.* [Internet] 2020; 24(5): 422-427. DOI <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2020.08.001>
 28. Takeuchi Y., Furuchi M., Kamimoto A., Honda K., Matsumura H., Kobayashi R. Saliva-based PCR tests for SARS-CoV-2 detection. *Journal of Oral Science.* [Internet] 2020;62(3):350-351 DOI <https://doi.org/10.2334/josnurd.20-0267>
 29. Kandel C, Zheng J, McCready J, Serbanescu MA, Racher H, Desaulnier M, Powis JE, Vojdani K, Finlay L, Sheldrake E, Vermeiren C, Katz K, McGeer A, Kozak R, Goneau LW. Detection of SARS-CoV-2 from Saliva as Compared to Nasopharyngeal Swabs in Outpatients. *Viruses.* [Internet] 2020 17;12(11):1314.

- doi: 10.3390/v12111314. PMID: 33212817; PMCID: PMC7697440.
30. Asociación Española de Vacunología. [Internet] 2020 [citado 18 noviembre 2020]. Disponible en: <https://www.vacunas.org/autorizada-una-prueba-de-saliva-para-el-diagnostico-de-la-covid-19/>
 31. Khurshi Z.; Asiri, F; Y. I; Al W.; H. Human Saliva: Non-Invasive Fluid for Detecting Novel Coronavirus (2019-nCoV). *Int. J. Environ. Res. Public Health*. [Internet] 2020: 17(7):2225. DOI: <https://www.doi.org/10.3390/ijerph17072225>
 32. Melián R. A.; CALCUMIL, H. P.; BOIN, B. C. & CARRASCO, S. R. Detección de COVID-19 (SARS-CoV-2) mediante la saliva: Una alternativa diagnóstica poco invasiva. *Int. J. Odontostomat*. [Internet] 2020: 14(3):316-320. DOI <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-381X2020000300316>
 33. To, K. K.; Lu, L.; Yip, C. C.; Poon, R. W.; Fung, A. M.; Cheng, A.; Lui, D. H.; Ho, D. T.; Hung, I. F.; Chan, K. H.; et al. Additional molecular testing of saliva specimens improves the detection of respiratory viruses. *Emerg. Microbes Infect.* [Internet] 2017: 6(6):e 49. DOI 10.1038/emi.2017.35
 34. 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.* [Internet] 2004. 10(7):1213-9. DOI 10.3201/eid1007.031113
 35. Fang, Z.; Zhang, Y.; Hang, C.; Li, S.; Ai, J. & Zhang, W. Comparisons of viral shedding time of SARS-CoV-2 of different samples in ICU and non-ICU patients. *J. Infect.* [Internet] 2020. DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.013>
 36. To, K. K.; Tsang, O. T.; Leung, W. S.; Tam, A. R.; Wu, T. C.; Lung, D.C.; Yip, C. C.; Cai, J. P.Chan, J. M.; Chik, T. S.; 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.* [Internet] 2020. DOI: [https://www.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30196-1](https://www.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30196-1)
 37. Fan J, Yu F, Wang X , et al. Hock-a-loogie saliva as a diagnostic specimen for SARS-CoV-2 by a PCR-based assay: A diagnostic validity study, *Clinica Chimica Acta*. [Internet] 2020; 511: 177-180. DOI <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.10.004>.
 38. Kernéis, et al. “Accuracy of Antigen and Nucleic Acid Amplification Testing on Saliva and Naopharyngeal Samples for Detection of SARS-CoV-2 in Ambulatory Care.” *BMJ*, [Internet] 11 Apr. 2021, <https://doi.org/10.1101/2021.04.08.21255144>.

Recibido: 22 febrero 2021

Aceptado: 8 marzo 2022