# UNIVERSIDAD ESTATAL DEL SUR DE MANABÍ

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO**

**MODALIDAD PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TITULO DE LICENCIADO EN LABORATORIO CLÍNICO**

**TEMA:**

# "PRUEBAS DIAGNÓSTICAS DE LABORATORIO PARA COVID-19: UN ANÁLISIS DE LA SENSIBILIDAD Y LA ESPECIFICIDAD"


**AUTORES:**

**HENRIQUEZ CRUZ LEXI GEORGINA**

**PEÑAHERRERA CERCADO JEAN PIERRE**

**TUTOR:**

**LCDO. GASTÓN PINCAY PARRALES MG.**


**JIPIJAPA-MANABÍ-ECUADOR**

**2020**

# CERTIFICACIÓN DEL TRIBUNAL

El presente trabajo de titulación denominado **PRUEBAS DIAGNÓSTICAS DE LABORATORIO PARA COVID-19: UN ANÁLISIS DE LA SENSIBILIDAD Y LA ESPECIFICIDAD**, ha sido sometido a consideraciones de la Comisión de Revisión y Evaluación de la Unidad Especial de Titulación de la Carrera de Laboratorio Clínico de la Universidad Estatal del Sur de Manabí; como requisito previo a la obtención del Título de **LICENCIADO EN LABORATORIO CLINICO.**

La comisión de revisión y evaluación de la Unidad Especial de Titulación de la Carrera de Laboratorio clínico **APRUEBA** el presente trabajo de titulación.

_____

**MIEMBRO PRINCIPAL**

_____ _____

**PRESIDENTE** **MIEMBRO PRINCIPAL**

# CERTIFICACIÓN DE TUTOR DE TESIS

En base a la designación por parte del Decanato de la Facultad de Ciencias de la Salud, como tutor del trabajo de titulación denominado:

**"PRUEBAS DIAGNÓSTICAS DE LABORATORIO PARA COVID-19: UN ANÁLISIS DE LA SENSIBILIDAD Y LA ESPECIFICIDAD."**

Se certifica que se ha revisado, analizado y aprobado la presentación del presente trabajo de titulación, en modalidad de proyecto de (Investigación/Vinculación/Intervención); como requisito previo a la obtención del título de Licenciado en Laboratorio clínico.

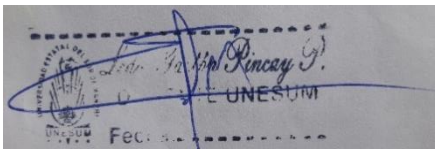
Presentado por:

Henriquez Cruz Lexi Georgina
C.I. 0929942415

Y

Peñaherrera Cercado Jean Pierre
C.I. 0928673656

**Tutor**
Lcdo. Gastón Pincay Parrales Mg.
C.I. 131227279-0




---

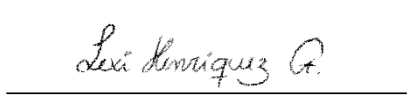
Jipijapa 2020

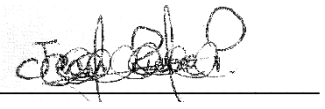
# DECLARACIÓN DE AUTORÍA

"La responsabilidad del contenido de este Trabajo de Titulación, me corresponde exclusivamente; y el patrimonio intelectual del mismo de la facultad de Ciencias de la Salud de la Carrera de Laboratorio Clínico."

A quien corresponda:

Mediante este documento se declara que el tema: **PRUEBAS DIAGNÓSTICAS DE LABORATORIO PARA COVID-19: UN ANÁLISIS DE LA SENSIBILIDAD Y LA ESPECIFICIDAD**, es propiedad intelectual de Henriquez Cruz Lexi Georgina con cédula de identidad N° 0929942415, y Peñaherrera Cercado Jean Pierre con cédula de identidad N° 0928673656, dicha investigación debe ser usada únicamente con fines educativos o de investigación siempre y cuando sean citados los autores ya mencionados, queda estrictamente prohibida su reproducción en cualquier formato.





Henriquez Cruz Lexi Georgina

092994241-5

Peñaherrera Cercado Jean Pierre

092867365-6

## AUTORIZACÓN DE DERECHO DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL UNESUM.

Los/Las que suscriben, **Henriquez Cruz Lexi Georgina** y **Peñaherrera Cercado Jean Pierre** en calidad de autores/as del siguiente trabajo escrito titulado PRUEBAS DIAGNÓSTICAS DE LABORATORIO PARA COVID-19: UN ANÁLISIS DE LA SENSIBILIDAD Y LA ESPECIFICIDAD, otorga a la Universidad Estatal del Sur de Manabí, de forma gratuita y no exclusiva los derechos de reproducción y distribución pública de la obra que constituye un trabajo de autoría propia.

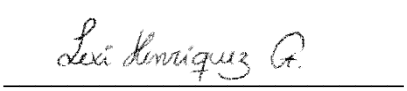
El autor declara que el contenido que se publicará es de carácter académico y se enmarca en las disposiciones definidas por la Universidad Estatal del Sur de Manabí.

Se autoriza a realizar las adaptaciones pertinentes para permitir su preservación, distribución y publicación en el Repositorio Digital Institucional de la Universidad Estatal del Sur de Manabí.

El autor como titular de la autoría de la obra y en relación a la misma, declara que la universidad se encuentra libre de todo tipo de responsabilidad sobre el contenido de la obra y que él asume la responsabilidad frente a cualquier reclamo o demanda por parte de terceros de manera exclusiva.

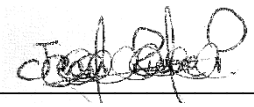
Aceptando esta autorización, se cede a la Universidad Estatal del Sur de Manabí el derecho exclusivo de archivar y publicar para ser consultado y citado por terceros, la obra mundialmente en formato electrónico y digital a través de su repositorio digital institucional, siempre y cuando no se le haga para obtener beneficio económico.

Jipijapa, 29 de septiembre 2020



Henriquez Cruz Lexi Georgina

C.I. 092994241-5



Peñaherrera Cercado Jean Pierre

C.I. 092867365-6

# RESUMEN

La Organización Mundial de la Salud en un estudio de pruebas de laboratorio para el nuevo coronavirus de 2019, da a conocer las diferentes pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) que se pueden crear para detectarlas. En la actualidad los laboratorios se basan en los métodos de detección de ácidos nucleicos y los de detección de antígenos y anticuerpos, siendo la PCR la prueba de referencia para el diagnóstico. El objetivo de este estudio es analizar la sensibilidad y especificidad de los métodos de laboratorio para el diagnóstico de Covid-19, empleando como metodología la búsqueda de artículos publicados dentro de los años 2019-2020 en las bases de datos de PubMed, Medline, Scielo y Elsevier, manejando términos claves "Covid-19", "Diagnóstico", "Sensibilidad", "Especificidad", "Monitoreo" y "Laboratorio". Las técnicas o métodos que son más utilizados para el diagnóstico del Covid-19 son ELISA, reacción de PCR, inmunocromatográfica de flujo lateral, inmunoensayo quimio luminiscente, inmunocromatográfica, ensayo fluorescente ligado a enzimas, entre otras. De acuerdo a la literatura, estudios e investigaciones realizadas en China (70%), Estados Unidos, Japón, Dinamarca, España, Alemania, el Reino Unido y Suecia las técnicas o ensayos de PCR presentan una elevada especificidad y sensibilidad demostrando ser el método de diagnóstico de elección para detectar patógenos respiratorios en pacientes con infección respiratoria aguda sin mostrar reactividad cruzada con otros virus de la familia Coronaviridae. Los enfoques de base molecular son la primera línea de métodos para la confirmación de casos sospechosos, el desarrollo de métodos para detectar anticuerpos y antígenos virales se inician después de la identificación del genoma viral.

**Palabras claves:**

Reacción de cadenas de la polimerasa; Covid-19; Sensibilidad y Especificidad.

## ABSTRACT

The World Health Organization in a study of laboratory tests for the new coronavirus 2019, reveals the different tests of polymerase chain reaction (PCR) that can be created to detect them. Currently, laboratories are based on nucleic acid detection methods and antigen and antibody detection methods, with PCR being the reference test for diagnosis. The objective of this study is to analyze the sensitivity and specificity of laboratory methods for the diagnosis of Covid-19, using as a methodology the search for articles published within the years 2019-2020 in the databases of PubMed, Medline, Scielo and Elsevier, handling key terms "Covid-19", "Diagnosis", "Sensitivity", "Specificity", "Monitoring" and "Laboratory". The techniques or methods that are most used for the diagnosis of Covid-19 are ELISA, PCR reaction, lateral flow immunochromatographic, chemiluminescent immunoassay, immunochromatographic, enzyme-linked fluorescent assay, among others. According to the literature, studies and research carried out in China (70%), the United States, Japan, Denmark, Spain, Germany, the United Kingdom and Sweden, PCR techniques or assays have a high specificity and sensitivity, proving to be the method of Diagnostic of choice to detect respiratory pathogens in patients with acute respiratory infection without showing cross-reactivity with other viruses of the Coronaviridae family. Molecular-based approaches are the first line of methods for the confirmation of suspected cases, the development of methods to detect viral antibodies and antigens are initiated after the identification of the viral genome.



**Keywords:**

Polymerase chain reaction; Covid-19; Sensitivity and Specificity.

**TEMA:**

# PRUEBAS DIAGNÓSTICAS DE LABORATORIO PARA COVID-19: UN ANÁLISIS DE LA SENSIBILIDAD Y LA ESPECIFICIDAD

# ÍNDICE GENERAL

ABREVIATURAS ..... ix

1. INTRODUCCIÓN ..... 1

1. OBJETIVOS ..... 3

1.1. Objetivo General ..... 3

1.2. Objetivos Específicos ..... 3

2. CUERPO DE TRABAJO ..... 4

2.1.1. MARCO TEÓRICO ..... 4

3.1.1 ANTECEDENTES ..... 14

2.1.2. FUNDAMENTOS TEÓRICOS ..... 20

3. METODOLOGÍA ..... 21

4. RESULTADOS ..... 22

5. CONCLUSIÓNES ..... 24

6. RECOMENDACIONES ..... 25

7. FUENTES BIBLIOGRAFICAS ..... 26

# ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1. COMPARACIÓN DE LA SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD EN DIFERENTES PRUEBAS APROBADAS PARA EL DIAGNÓSTICO DE COVID-19……25

# ABREVIATURAS

**Ac:** Anticuerpo

**ACESS:** Aseguramiento de la Calidad de los Servicios de Salud y Medicina Prepagada

**ARCSA:** Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria

**ARN:** Ácido ribonucleico

**FDA:** Administración de Alimentos y Medicamentos

**IgG:** Inmunoglobulina G

**IgM:** Inmunoglobulina M

**MERS:** Síndrome respiratorio de Oriente Medio

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**PCR:** Reacción en cadena de la polimerasa

**RIC:** Rango Inter cuartil

**RT-PCR:** Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa o reversa

**SARS:** El síndrome respiratorio agudo grave

**SARS-CoV-2:** Coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo grave

# 1. INTRODUCCIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), a lo largo del tiempo las enfermedades virales continúan apareciendo y siendo constantemente una gran amenaza para la salud pública. En los últimos veinte años se ha registrado la aparición de varias epidemias virales como el Ébola, Influenza A, el Síndrome Respiratorio Agudo Grave (SARS) y el Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS) (1). Los virus son gérmenes muy pequeños compuestos por cadenas o fragmentos de acido desoxirribonucleico (ARN) que se encuentran protegidos por una envoltura hecha a base de proteínas, la cual es conocida como cápside, poseen dificultad para poder replicarse solos, para llevar a cabo su proceso de replicación necesitan infectar células y usar los componentes de la célula huésped para hacer copias de sí mismos (2) (3).

La aparición del nuevo Coronavirus se ha vuelto muy peligroso para la humanidad entera, al desarrollarse de manera muy contagiosa, extendiéndose de forma rápida a nivel mundial. La OMS declaro que el brote era una Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional (ESPII), habiéndose propagado a 18 países y algunos de ellos reportando diversos daños de gravedad hacia la salud humana (4).

Los Coronavirus (CoV) se han convertido en los principales patógenos causantes de los brotes emergentes de enfermedades respiratorias a nivel mundial, pertenecientes a una gran familia de virus de ARN monocatenario que puede tomar lugar y habitar en diferentes especies animales. Estos virus pueden atravesar las barreras de las especies donde se hospedan y causar enfermedades que van desde un simple resfriado hasta enfermedades de mayor gravedad como el MERS y el SARS (4).

El Coronavirus 2019 (Covid-19) es una enfermedad causada por el virus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo tipo-2 (SARS-CoV-2) siendo declarado como pandemia en marzo de 2020, contando con una tasa de letalidad estimada entre 1% y 3%, afectando principalmente a los adultos mayores y a aquellas personas con comorbilidades. Muchos pacientes infectados son asintomáticos liberando de igual manera grandes cantidades de virus siendo esto un desafío prominente al momento de contener la propagación de la infección (5).

La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) clasifica a los métodos para combatir al Covid-19 en pruebas de diagnóstico y pruebas de anticuerpos (6). Las pruebas de diagnóstico ayudan a mostrar si existe la presencia de una infección activa de coronavirus en el paciente, de manera que las de anticuerpos ayudan a identificar a las personas que han desarrollado una respuesta inmune adaptiva al virus.

En Ecuador, el Ministerio de Salud Pública (MPS) estableció que el Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública (INSPI) cuenta con los reactivos necesarios para la identificación de casos sospechosos. Este instituto en asociación con el Centro de Referencia Nacional de Influenza y otros Virus Respiratorios, una organización acreditada por la OMS para la realización de pruebas que permitan diagnosticar posibles casos de SARS-CoV-2 (7). Mediante la relación entre el Aseguramiento de la Calidad de los Servicios de Salud y Medicina Prepagada (ACESS) y la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria (ARCSA), efectuando controles a los laboratorios que han sido autorizados para llevar a cabo las pruebas de Covid-19 (8).

# 1. OBJETIVOS

## 1.1.Objetivo General

Analizar la sensibilidad y especificidad de los métodos de laboratorio para el diagnóstico de Covid-19.

## 1.2.Objetivos Específicos

- Identificar los métodos de laboratorio para diagnóstico de Covid-19.
- Describir las características y procedimientos técnicos de los métodos de laboratorio para diagnóstico de Covid-19.
- Comparar la sensibilidad y especificidad de los métodos de laboratorio para diagnóstico de Covid-19.

# 2. CUERPO DE TRABAJO

## 2.1.1. MARCO TEÓRICO

### CORONAVIRUS

Los Coronavirus son virus con Ácido Ribonucleico (RNA) de cadena simple que van causando afecciones de severidad variable (9). Estos fueron descubiertos inicialmente en 1965, generando padecimientos en diferentes especies animales como ratas, ganado vacuno, perros, gatos, conejos y cerdos (10) (11). Clasificándose en varios géneros como lo son beta, gamma, delta y alfa asentando algunos como endémicos capaces de ocasionar enfermedades tipo neumonías o influenzas (12) (13).

Se presentan como partículas de 120 a 160 nm, con cobertura, que poseen un genoma no fraccionado de RNA monocatenario de polaridad positiva, el genoma más grande entre los virus de ácido ribonucleico. El RNA genómico aislado es infeccioso. En la faceta externa de la cobertura hay proyecciones considerablemente espaciadas de forma de palo de golf o de pétalo de 20 nm de longitud, atrayentes de una corona solar (14) (15).

Estos virus no se creían hondamente perniciosos para los individuos hasta que aconteció el brote de SARS-CoV en zonas de China. Los coronavirus que transitaban antes de este renuevo sólo producían contagios leves en personas inmunodeprimidas. Diez años después del SARS-CoV, otro coronavirus zoonótico altamente patógeno (MERS-CoV) surgió en los países del Medio Oriente (16).

### COVID-19

El nuevo coronavirus SARS-CoV-2 (provisionalmente denominado 2019-nCoV), patógeno causante del Covid-19, pertenece al género de los beta-coronavirus y guarda parentesco filogenético (homología del 79%) y estructural con el citado SARS-CoV (17). Al no estar claro su origen, los estudios filogenéticos elaborados asientan que posiblemente desciendan de murciélagos pasando a través de un intermediario al humano (18).

Biológicamente el SARS-CoV-2 es un RNA-virus que fue aislado este año en enero a raíz de un brote de neumonía de causa desconocida identificado en Wuhan, China. El virus pertenece a una gran familia que puede causar desde afecciones respiratorias leves

hasta formas más severas como el MERS y el SARS (19). Los síntomas más comunes son fiebre (80%), tos seca (70%), dificultad respiratoria (40%) y otros tales como malestar general, mialgias, cefalea (20) (21) (22).

Este virus se transmite de persona a persona por medio de tos, estornudos por medio de gotículas de saliva o aerosoles en la respiración, y por personas que entran en contacto con objetos contaminados con esas gotas de saliva. Los afectados pueden expulsar partículas virales aproximadamente por 20 días, desarrollando en las vías respiratorias superiores una multiplicación del virus creando que se ocasionen grandes cantidades en individuos ya infectados, inclusive antes de que se presenten síntomas, lo que favorece una mayor propagación de la infección. Existe evidencia también de transmisión del virus desde personas asintomáticas (4).

El agente etiológico responsable del grupo de casos de neumonía ha sido identificado como un nuevo beta coronavirus de la misma familia que el SARS-CoV y el MERS-CoV mediante la aplicación de técnicas de secuenciación de nueva generación (NGS) de virus cultivados o directamente de muestras recibidas de diversos pacientes con neumonía (23). Semejante al resto de coronavirus, su cubierta exhibe una glicoproteína en representación de una espícula (proteína S) acercada a la cápside dándole un semblante de corona. Esta proteína juega un papel clave en la interacción entre el virus y la célula diana del paciente, siendo su agente patógeno el virus SARS CoV 2 de tipo RNA (24) (25).

La microscopía electrónica permite ver la presencia de un virus con una morfología particularidad de corona: un coronavirus. A partir de la indagación sobre la secuencia, el equipo desplegó una serie de pruebas de amplificación génica que han sido manipuladas por los laboratorios asociados con el Departamento de Salud y Servicios Humanos (CDC) de China para detectar varias decenas de casos hasta la fecha (26).

El diagnóstico es complejo, pues la sintomatología clínica se puede confundir con la influenza estacional y otros virus respiratorios que circulan normalmente en el invierno del hemisferio norte; por lo que el diagnóstico específico requiere de técnicas moleculares basadas en la trascripción reversa del ARN viral y la reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR) (27). La presencia de sucesiones genéticas del virus en muestras humanas señala la aparición del mismo en el individuo afectado. El descubrimiento del material genético en muestras biológicas respiratorias permite el análisis de la inoculación del

virus, dependiendo de factores como la muestra seleccionada, la calidad de la misma exigiendo una excelente técnica de toma de la muestra, el tiempo en el que se encuentre el ciclo de la infección (debe haber virus replicándose en el epitelio respiratorio en el momento de la toma) y de la carga viral o concentración de viriones en tracto respiratorio del paciente (28).

## PRUEBAS DE DIAGNÓSTICO

Es esencial disponer de ensayos que sean rápidos, simples e idealmente con alta sensibilidad y precisión, permitiendo realizar a gran escala un diagnóstico precoz efectuando el seguimiento del afectado en afán de prevenir la propagación (29) (30). Los test que están presentes en el mercado deben contar con la aprobación de la conformidad europea (CE) para asegurar que cuentan con el régimen necesario (31) (32). Existen dos tipos diferentes de pruebas: las pruebas de diagnóstico y las pruebas de anticuerpos (33).

En las pruebas de diagnóstico para la infección por Covid-19 se presentan las moleculares, como las pruebas RT-PCR que detectan el material genético del virus, y las de antígeno que detectan proteínas específicas en la superficie del virus (34) (35) (36). Mientras que los ensayos de anticuerpos cooperan a entender mejor la epidemiología y valoran las contestaciones de las vacunas, recalcando que estas no son valederas para el diagnóstico en la fase aguda de la enfermedad o para asumir inmunidad protectora (37) (38) (39).

## REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA (PCR).

La Reacción en Cadena de la Polimerasa de transcripción inversa en tiempo real (RT-PCR) es el estándar de referencia actual para diagnosticar casos sospechosos de Covid-19, siendo una prueba de Amplificación de Ácido Nucleico (NAAT) que descubre secuencias únicas del virus que causa SARS-CoV-2 en muestras de vías respiratorias (40) (41). Detectando el RNA viral antes de que surja cualquier síntoma logrando un pico entre el 5º y el 7º día tras el comienzo de la sintomatología y presentándose como negativo normalmente entre los 15-30 días (40) (41).

Las técnicas empleadas en RT-PCR para el diagnóstico de Covid-19 son las más sobresalientes al detectar la ausencia o presencia del ácido nucleico viral y verdaderamente confirmar la infección viral en una muestra humana (42) (43).

El periodo de incubación del SARS-CoV-2 es en torno de 5-6 días (rango Inter cuartil 2-11 días). La mediana de la etapa entre la iniciación de los síntomas y la entrada hospitalaria son unos 7 días. La mediana de la fase de la permanencia de los síntomas es alrededor de 13-16 días. La carga viral presente en nariz y faringe va en ascenso desde el instante de la infección hasta aproximadamente el séptimo día y va descendiendo a partir de ese día, pudiendo detectarse ARN viral tras la disipación de los síntomas por un tiempo aún indeterminado (44) (45).

Existen diversos protocolos de RT-PCR en tiempo real para determinar Covid-19, las formalidades mundiales de aplicación de esta técnica difieren en los genes que detectan, numerosos de estos examinan dos genes empleando dos pasos en el algoritmo. Dando a conocer que la identificación se lo hace con una prueba de screening mientras que la segunda corrida es una prueba confirmatoria. Están otros que identifican tres genes en una sola corrida y no solicitan revalidación en una segunda corrida. El protocolo utilizado al inicio en el Ecuador detecta dos genes: 1 de cribado - screening siendo el gen E y otro confirmatorio como el gen RdRP. La RT-PCR cumple con criterios de sensibilidad y especificidad bastante altos que le permiten ser una prueba confiable (46).

**DETECCIÓN DE ANTICUERPOS (Ac) IgM/IgG**

Este método permite averiguar mediante una muestra sanguínea la existencia de anticuerpos generados tras la infección de SARS CoV2, algunas pruebas detectan anticuerpos totales mientras que otras se las conoce y encargan de diferenciar entre IgM – IgG en un único kit (47) (48). De manera que suelen contener en los casetes una solución nombrada como tampón o en algunas ocasiones un diluyente, un tubo capilar o pipetas, adjuntado guantes, una lanceta, alcohol y gasas (49) (50).

Se localizan títulos elevados de anticuerpos IgG o IgM contra la proteína N y S a los 10 días posteriores a la aparición de los síntomas (51). Esto permite detectar a las personas que estuvieron en contacto con el virus y lograron desarrollar de alguna manera una respuesta inmune contra el mismo, siendo los anticuerpos específicos evidencia de ello, y así observar la tasa real del contagio de la infección en una población. Esto es útil a la hora de precisar y evaluar políticas de salud pública, que se adecúen a la etapa de la evolución de la enfermedad en dicha localidad (52).

Posterior a una infección se generan anticuerpos de tipo IgM y aunque se crea que intentan elevarse alrededor de 5-7 días tras el contagio, los test los descubren mejor a los 8-14 días. Pasados 15-21 días aparecen los anticuerpos de tipo IgG (53).

Los inmunoensayos para determinación de anticuerpos son útiles en investigaciones de un brote en curso o en retrospectiva para estudiar el alcance de un brote, conocer los casos asintomáticos, para los estudios de seroprevalencia que evalúan la proporción de individuos en una población que tiene o tuvo exposición a Covid-19 y potencialmente para analizar el estado inmunitario del personal sanitario y guiar el regreso al trabajo como parte de las estrategias de desescalada o levantamiento del bloqueo (54).

La detección de los anticuerpos mediante pruebas rápidas va generando la ventaja de obtener resultados en un lapso de tiempo acortado, teniendo un bajo costo y sin requerir una infraestructura sanitaria de alta complejidad para su aplicación. La metodología de estos ensayos se basa en el flujo lateral o continuo, los cuales hasta el momento han demostrado contar con una sensibilidad variable. En ocasiones no se recomiendan para el diagnóstico definitivo, dado el amplio periodo de ventana (7 a 10 días) sin embargo se les da el uso para un tamizaje o cribado para personas sintomáticas con antecedentes de contacto y para levantar el perfil de seroprevalencia de la población (55).

**PRUEBA DE ANTÍGENO (Ag).**

Las pruebas rápidas determinantes de antígenos se van desarrollando a partir de muestras respiratorias provenientes del tracto respiratorio superior (nasofaríngeo u orofaríngeo), basándose en ensayos inmunocromatográficos que utilizan anticuerpos monoclonales isotipo IgG anti-SARS-CoV-2 para la localización de antígenos del virus. Si el antígeno viral está acentuado en la muestra presentando una cantidad considerable se adherirá a Ac determinados indicando un resultado visible aproximadamente en un lapso de 30 minutos (56) (57).

Este prototipo de análisis está indicado en el diagnóstico temprano de pacientes con sintomatología de infección por Covid-19 y provee solo un despistaje inicial por lo que se recomienda realizar otro método alternativo más específico para la confirmación de la enfermedad (58). Al igual que aquellas pruebas que están destinadas a determinar anticuerpos, estas requieren ser evaluadas y posteriormente validadas para asegurar el diagnóstico clínico (59).

Las muestras obtenidas del tracto respiratorio ya sean exudados orofaríngeos o nasofaríngeos mediante un hisopo en el momento más idóneo van a contener una carga viral mayor. La detección del antígeno viral comprende la replicación activa del virus de manera que un resultado positivo de la prueba indicaría infección actual por SARS CoV 2 (60) (47).

Las técnicas serológicas comprenden el electro quimioluminiscencia, el Ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA), entre otros, estas son fundamentales para comprender el perfil epidemiológico del padecimiento sobre todo el rol de la infección asintomática, en el asunto específico de este virus, se ha justificado mediante ilustraciones que gran parte de pacientes desdoblan anticuerpos de 7 – 10 días post contagio inclusive algunos los desarrollan antes (61).

**TIPOS DE ENSAYOS SEROLÓGICOS**

Prueba de diagnóstico rápido (RDT): por lo general, es un ensayo de flujo lateral cualitativo (positivo o negativo) que es pequeño, portátil y se puede usar en el punto de atención (POC). Estas pruebas pueden usar muestras de sangre de un pinchazo en el dedo, muestras de saliva o fluidos de frotis nasales. Las PDR suelen ser similares a las pruebas de embarazo, ya que la prueba muestra al usuario líneas de colores para indicar resultados positivos o negativos. En el contexto de Covid-19, estas pruebas con mayor frecuencia evalúan los anticuerpos del paciente (IgG e IgM) o el antígeno viral. En algunos casos, puede ser beneficioso medir la línea de base (antes de la infección) de los títulos de IgG e IgM (62) (63).

Ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA): esta prueba puede ser cualitativa o cuantitativa y generalmente es una prueba de laboratorio. Estas pruebas suelen utilizar muestras de sangre completa, plasma o suero de los pacientes. Esta se centra utilizando una placa que está cubierta con una proteína viral de interés, como la proteína Spike.

Posterior, las muestras se incuban con la proteína y si el paciente tiene anticuerpos contra la proteína viral, estas se unen. El complejo anticuerpo-proteína unido puede descubrirse luego con otro lavado de anticuerpos que originen una lectura basada en color o fluorescente. En el contexto de Covid-19, estas pruebas con mayor frecuencia evalúan los anticuerpos del paciente (IgG e IgM) (62) (63).

Ensayo de neutralización: esta prueba se basa en los anticuerpos del paciente para prevenir la infección viral de las células en un laboratorio. Los ensayos de neutralización pueden indicar a los investigadores si un paciente tiene anticuerpos activos y efectivos contra el virus, incluso si ya han eliminado la infección. Estas pruebas requieren muestras de sangre completa, suero o plasma del paciente. Los ensayos de neutralización dependen del cultivo celular, un método de laboratorio para cultivar células que permite el crecimiento del SARS-CoV-2 (como las células VeroE6). Cuando los virus y las células se cultivan con concentraciones decrecientes de anticuerpos del paciente, los investigadores pueden visualizar y cuantificar cuántos anticuerpos en el suero del paciente pueden bloquear la replicación del virus. Esta acción de bloqueo puede ocurrir a través de la unión del anticuerpo a una proteína de entrada celular importante en el virus, por ejemplo (62) (63).

Inmunoensayo quimio luminiscente: Esta prueba suele ser cuantitativa, basada en laboratorio y utiliza muestras de sangre, plasma o suero de pacientes. Una variación de esta prueba puede utilizar micropartículas magnéticas recubiertas de proteína, conocidas como inmunoensayo de micropartículas quimio luminiscentes. Cualquier anticuerpo en la muestra del paciente que tenga alguna reacción a la proteína viral constituirá un complejo. Continuamente, se adicionan anticuerpos (secundarios) marcados con enzimas que se unen a estos complejos. Esta unión induce una reacción química que produce luz. La cantidad de luz (resplandor) emitida por cada muestra se utiliza luego para calcular el número de anticuerpos presentes en una muestra de paciente. Esta prueba puede buscar múltiples tipos de anticuerpos, incluidos IgG (64) (65).

## PROCEDIMIENTOS TÉCNICOS DE LOS MÉTODOS DE LABORATORIO PARA DIAGNÓSTICO DE COVID-19.

### Detección del material genético ARN

El ensayo de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) desarrolla la amplificación y detección de los ácidos nucleicos del SARS-CoV-2 en diferentes especímenes biológicos, desplazándose mediante variaciones de temperaturas que conllevan a extender sumas que por medio de fluorescencia serán divisadas (66) (67).

Las muestras que brindan más utilidad son las nasofaríngeas con una positividad de 63% y 32% respectivamente en un estudio con pocas muestras nasofaríngeas (68). La OMS

recomienda colocar en el mismo tubo dos tipos de muestras nasofaríngea y orofaríngea en conjunto para que se presente una mayor carga viral. En afectaciones complicadas son aceptables muestras de vías respiratorias bajas, aspirado endotraqueal o bronquial o esputo pudiéndose hallar positividad hasta dentro de tres semanas desde el inicio de la enfermedad (69).

**Técnica de realización de la RT-PCR**

Esta técnica es empleada para amplificar secuencias de ADN 7-8, desenvolviéndose en 2 fases: extracción y amplificación de los ácidos nucleicos. El ARN es monocatenario y se presenta inestable debido a esto se debe transcribir de forma inversa en ADN complementario utilizando una transcriptasa inversa (70). Los genes diana más empleados para la localización de SARS-CoV-2 son el gen E como screening de primera línea utilizado para confirmación y el gen N es adicionado a los estudios de confirmación (71) (72) (73).

En el procedimiento para el análisis mediante test, se efectúa la recolección de muestra del paciente utilizando un hisopo al tratarse de tipo respiratorio como esputo o nasofaríngea continuamente se extrae el ARN vírico existente y a su vez purificándolo el cual pasara a una transcripción reversa para adquirir el ADN (67).

La elaboración de PCR se desarrolla agregando un conjugado de reactivos donde se colocará la muestra que contará con marcadores fluorescentes debido a sondas de reconocimiento, mostrando reacciones elaboradas en termocicladores con otras prestaciones, dando, así como resultado positivo a la presencia de ARN vírico gracias a la señal fluorescente al contrario de la ausencia o fluorescencia menor siendo negativo (67).

**Tecnologías alternativas para la detección del material genómico**

Actualmente se presentan tecnologías en diferentes estados de desarrollo con capacidad de llegar al mercado aportando mejoras en algunas falencias que puedan existir en la técnica PCR en el análisis genómico. Destacando los dispositivos biosensores por su alto potencial los cuales se conforman por un chip sensor que sitúan sondas de ADN, Ac o Ag en su superficie ocasionando permutaciones fisicoquímicas a partir de la captura de la molécula diana (67).

Las ventajas del uso de estos equipos son esenciales al poder ser manipulados por un personal con conocimientos básicos o no especializado contando con un corto tiempo de análisis y una elevada sensibilidad ofreciendo resultados cuantitativos en tiempo real siendo colorimétricos o fluorescente. En el caso de detección genómica, es posible usar biosensores ópticos que son basados en tecnología microelectrónica para desarrollar una localización directa de los fragmentos del ARN vírico, (67).

## DETECCIÓN DEL VIRUS COMO ENTIDAD INDIVIDUAL (ANTIGENO)

En este método no se busca descubrir el ARN presente en la cápside, sino el virus entero detectando a los Antígenos (Ag) virales, utilizando como destreza la localización de proteínas estructurales S o N. De manera que con los test rápidos para detección de Antígenos pueden ser descubiertos requiriendo de la presencia de los Anticuerpos (Ac) específicos para contar con una alta sensibilidad y especificidad. Los equipos disponibles para esta realización son ensayos de flujo lateral o tiras reactivas fabricados para obtener resultados detectables directamente visibles a ojo (74) (70).

La forma de realización del test para la detección del virus se inicia en la recolección de la muestra de preferencia nasofaríngea considerando que esta cuenta con un alto contenido del virus, de manera consecutiva hacer una unión de solución reactiva típicamente esta se realiza con Ac específicos frente a un Ag viral. Finalizar colocando directamente unas gotas del combinado en la tira reactiva generándose dentro de un corto tiempo el resultado tipo visual (74).

### Tecnologías alternativas para la detección del virus entero

Las técnicas inmunoquímicas se pueden ejecutar en laboratorio centralizados, utilizando inmunoensayos pertenecientes a ELISA: enzimáticos o luminiscentes presentándose en ocasiones como automatizados y con resultados más certeros. Los dispositivos sensores y la detección del ARN pueden ser utilizados para descubrir el virus logrando paralizar a los Ag y Ac en el sensor (74).

## DETECCIÓN DE ANTICUERPOS GENERADOS EN EL ORGANISMO HUÉSPED INFECTADO (TEST SEROLÓGICO)

Este análisis despliega la localización indirecta del virus mediante los Ac que se han creado de manera natural en el propio organismo del afectado debido al enfrentamiento

hacia organismo ajenos. Siendo un proceso común en los humanos, el sistema inmune elabora Ac otorgando una inmunidad ante la presencia de posibles reinfecciones futuras. En estos test se permite la diversificación de los diferentes anticuerpos que se originan en las fases de infección que puedan presentarse. Determinando a la IgM como infección aguda mostrada al inicio de la posible infección e indicando una infección primaria la IgG (75).

El proceso que se emplea para la realización de los test serológicos es simple inicia con el requerimiento de una muestra o una extracción sanguínea colocando posteriormente unas cuantas gotas en el test el cual ya contará con antígenos del virus, finalizando con la lectura de los resultados dentro de pocos minutos los cuales será visualizados en la zona de detección (75).

## SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LAS DIFERENTES PRUEBAS DE COVID-19.

La especificidad engloba la cabida para averiguar a los sujetos que no padecen de la enfermedad o siendo más claros la capacidad para detectar a los sanos, si una prueba cuenta con un 100% significa que todos los sanos han sido detectados con la misma, en cuanto más alto sea el porcentaje de la especificidad del análisis diagnóstico mayor validez tendrá. Mientras más específico sea el diagnóstico menor es la probabilidad de obtener un resultado falso positivo. La sensibilidad es la capacidad del test para descubrir la enfermedad, detectándola mediante pruebas diagnósticas en los sujetos enfermos (76).

### Test de antígenos

De acuerdo a indagaciones las principales conclusiones respecto a los test de antígenos es que tendrían una sensibilidad inferior al 30 por ciento, teniendo en cuenta el periodo en el cual se realizan estos test presentaran una especificidad del 100 por ciento en poblaciones que acuden a las urgencias de los hospitales en las que el porcentaje de positividad de la PCR es del 84 por ciento y de trabajadores sanitarios en las que el porcentaje de positividad es del 50 por ciento (77).

### Test de anticuerpos

Cuyo análisis muestra especificidad de 90.63% y sensibilidad total de 88.66% en un análisis conformado por 397 casos positivos validados con PCR y 129 con controles

negativos. A pesar de que el antígeno recombinante utilizado es específico de SARS coV2 se refiere que no se descarta la posibilidad de falsos negativos ante la presencia de anticuerpos formados contra otros virus respiratorios (78).

**Pruebas PCR: técnica de referencia**

La sensibilidad y especificidad en las pruebas de PCR se presentan generalmente altas en los ensayos, sin embargo, esto no es suficiente para confiar solo en las muestras de hisopos orofaríngeos para el diagnóstico de SARS CoV-2 debido a su bajo valor predictivo negativo (79). La presencia de un solo hisopo negativo de la vía aérea superior no quiere decir que descarta alguna infección por SARS CoV2 al contrario un solo hisopo positivo confirma el diagnóstico de Covid-19 y es suficiente para desencadenar las precauciones de control de infecciones y el tratamiento adecuado del paciente, teniendo siempre presente la seguridad del personal sanitario (80) (81)**.**

Según estudios este ensayo cuenta con una gran especificidad que se aproxima al 100%, además de eso posee una sensibilidad variable dependiendo del momento del proceso infeccioso, es decir, de la carga viral, y del lugar de toma de la muestra (82). Entre el día 0 y el 7º tras el comienzo de la enfermedad, las sensibilidades tanto para pacientes leves como severos fueron: Esputo: 89%, Nasal: 73%, Oro-faringe: 60% (78) (83).

### 3.1.1 ANTECEDENTES

La OMS en un estudio efectuado durante este tiempo que se presentó el brote nos da a conocer que recientemente se brindó la información relativa a las secuencias del 2019-nCoV, dando oportunidad de elaborar pruebas de PCR para detectarlas. La optimización de estas pruebas puede ser un proceso complicado, y una opción útil es ponerse en contacto con los laboratorios experimentados que hacen públicas sus pruebas y solicitar acceso a las especificaciones correspondientes (84).

Según afirma Velázquez Seimc, en su estudio autorizado "Pruebas diagnósticas de Covid-19" se obtuvieron como resultado información de que existen actualmente dos tipos de test rápidos que se están utilizando: aquellos que son fundados para la localización de ácidos nucleicos y los de que sirven para la detección de antígenos y anticuerpos. Por ello cree que hasta que se cuente con test rápidos más fiables, la prueba de referencia debe ser el PCR (85).

Una publicación realizada en China en el año 2020 titulada “Precisión diagnóstica de pruebas de Covid-19”, en la cual se compararon la precisión diagnóstica de pruebas rápidas para la detección de anticuerpos IgG e IgM contra el virus del SARS-CoV, en comparación con RT-PCR como estándar de referencia. Basándose en la técnica de detección de Ac específicos como IgG e IgM señalando que su desarrollo es simple y cuentan con una alta sensibilidad para la realización del diagnóstico rápido de enfermedades infecciosas. Pretendiéndose de igual manera inspeccionar su precisión diagnóstica en el contexto de un virus nuevo como el SARS-CoV-2. El contar con un método adicional rápido utilizado de modo complementario puede beneficiar la intervención que se viene desarrollando (86).

En un estudio llevado a cabo en el 2019 para la Detección de SARS-CoV-2 en diferentes tipos de muestras clínicas, dieron como resultados la preferencia de las distintas pruebas a realizar, estimando valores de sensibilidad de 88,66% y de especificidad de 90,63% para la prueba de detección de anticuerpos combinados IgG/IgM para SARS-CoV-2, en comparación con RT-PCR como estándar de referencia. La sensibilidad de detección de los anticuerpos combinados IgG/IgM resulto mejor que la prueba individual de anticuerpos con un mayor resultado. Los autores del estudio describen que la existencia de algunos falsos negativos podría corresponder a bajas concentraciones de anticuerpos, variabilidad individual en la producción de anticuerpos y la disminución de la concentración de IgM que ocurre después de dos semanas de infección, dado que resulta difícil establecer desde cuando estuvieron infectados los pacientes (87).

En el 2020, Abdul Jalil Bem (88) realizo una investigación sobre “Diagnóstico de laboratorio del SARS-CoV-2: enfoques disponibles y limitaciones” donde sostiene que gran parte de las pruebas serológicas autorizadas últimamente detectan IgG e IgM en muestras sanguíneas de individuos infectados mediante ELISA, plataformas de quimioluminiscencia o casetes de flujo lateral. Se espera que otras pruebas moleculares que se están efectuando en el punto de atención sean útiles en el manejo de la pandemia ya que no se requieren habilidades particulares del operador. El investigador asienta que afortunadamente, la FDA de EE. UU. autorizo el uso de una serie de pruebas serológicas con métodos de ELISA, quimioluminiscencia y casetes de flujo lateral.

En el 2020, Romero José (89) en su indagación nombrada “Sensibilidad de pruebas diagnósticas de Covid” refiere que el 70 % de las investigaciones provienen de China,

mientras que las restantes se realizaron en Estados Unidos, Japón, Dinamarca, España, Alemania, el Reino Unido y Suecia. Al realizar el análisis de los mismos, los investigadores concluyen dando como resultados que la sensibilidad de los test se sitúa entre el 66 % y el 97,8 %, dependiendo del método que fue utilizado en cada caso para el diagnóstico.

Cartajena Emilio, De la Cruz Fanny y Macias Manuel (90) en su estudio "Especificidad de prueba de Covid" manifiestan que según lo realizado la sensibilidad de las pruebas es "consistentemente más baja" en los test inmunocromatográficos de flujo lateral**.** Estas observaciones revelan que existen importantes debilidades en las evidencias sobre test serológicos de Covid-19, afirman los científicos. Si bien la comunidad científica debería ser alabada por el ritmo a la que se han desarrollado nuevos test serológicos, esta revisión subraya la necesidad de estudios clínicos de alta calidad para evaluar estas herramientas.

Huang Chao y otros (91), realizaron una búsqueda sobre "Detección rápida de anticuerpos IgM contra el virus SARS-CoV-2 a través del ensayo de flujo lateral basado en nanopartículas de oro coloidal. ACS Omega" en este estudio se desarrolló un ensayo de flujo lateral basado en nanopartículas de oro coloidal (AuNP-LF) para lograr un diagnóstico rápido y la detección in situ del anticuerpo IgM contra el virus SARS-CoV-2 a través del método de inmunocromatográfica indirecta. Para preparar las tiras AuNP-LF, la nucleoproteína SARS-CoV-2 (SARS-CoV-2 NP) se recubrió en una membrana analítica para la captura de muestras, y el IgM antihumano se conjugaba con los AuNPs para formar el reportero de detección. El rendimiento del ensayo AuNP-LF se evaluó mediante el análisis de muestras séricas de pacientes Covid-19 y humanos normales. Los resultados se compararon con la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real. Se determinó que la sensibilidad y especificidad del ensayo AuNP-LF era del 100 y del 93,3%, respectivamente, y un acuerdo casi perfecto fue exhibido por las estadísticas Kappa (coeficiente de 0,872).

En un estudio realizado en el 2020 por Saniya Mahendiratta y otros (92), titulado: "Diagnóstico molecular de Covid-19 en diferentes matriz biológicas, validez diagnóstica y relevancia clínica" en las observaciones de esta revisión sistemática se revela la utilidad de RT-PCR con pruebas serológicas, ya que uno de estos métodos no puede correlacionarse con resultados precisos. La disponibilidad de dispositivos de punto de atención no se ajusta a la sensibilidad y especificidad en comparación con los métodos

convencionales debido a la falta de investigaciones clínicas. El objetivo pivotal de la investigación molecular y serológica es el desarrollo de métodos de detección que puedan apoyar la toma de decisiones clínicas de pacientes sospechosos de SARS-CoV-2. Sin embargo, ninguno de los métodos era 100% sensible y específico.

En 2020, se realizó una indagación por Li Guo y otros (93) "Perfilado de la respuesta humoral temprana para diagnosticar la enfermedad por coronavirus nuevo Covid-19" donde la respuesta humoral del anfitrión contra SARS-CoV-2, incluyendo la respuesta a IgA, IgM e IgG, se examinó utilizando un ensayo basado en ELISA sobre la proteína nucleocápside viral recombinante. Se recogieron 208 muestras plasmáticas de 82 casos confirmados y 58 casos probables (qPCR negativo, pero con manifestación típica). El valor analítico de IgM se evaluó en esta cohorte. La mediana de la duración de la detección de anticuerpos IgM e IgA fue de 5 (IQR, 3-6) días, mientras que IgG se detectó 14 (IQR, 10-18) días después de la aparición de los síntomas, con una tasa positiva de 85,4%, 92,7% y 77,9%, respectivamente. En los casos confirmados y probables, las tasas positivas de anticuerpos IgM fueron del 75,6% y 93,1%, respectivamente. La eficiencia de detección de IgM ELISA es mayor que la de qPCR después de 5,5 días de inicio de los síntomas. La tasa de detección positiva aumenta significativamente (98,6%) al combinar el ensayo IGM ELISA con PCR para cada paciente en comparación con una sola prueba de qPCR (51,9%).

La Revista internacional de Química Clínica (94) desarrollo una exploración sobre "Tasa positiva de detección de RT-PCR de la infección por SARS-CoV-2 en 4880 casos de un hospital en Wuhan, China, de enero a febrero de 2020" aportando que en 4880 casos que tenían síntomas de infección respiratoria o contacto cercano con pacientes Covid-19 en hospitales en Wuhan, China, se analizaron para detectar la infección por SARS-CoV-2 mediante el uso de RT-PCR cuantitativo (qRT-PCR) en muestras del tracto respiratorio. Las tasas positivas se calcularon en grupos divididos por géneros o edades, dando como resultados que la tasa positiva fue de aproximadamente el 38% para el total de 4880 especímenes. La población masculina y mayor tenía unas tasas positivas significativamente más altas. Sin embargo, el 57% fue positivo entre los especímenes de las Clínicas de Fiebre. El análisis de regresión logística binaria mostró que la edad, no el género, era el factor de riesgo de infección por SARS-CoV-2 en las clínicas de fiebre. Por lo tanto, llegamos a la conclusión de que la NAT viral desempeñó un papel importante en la identificación de la infección por SARS-CoV-2.

Corman VM, Landt O, Kaiser M y otros (95) a raíz de su "Detección del coronavirus novedoso 2019 (2019-nCoV) por RT-PCR en tiempo real" nos indica que el brote en curso del nuevo coronavirus recientemente surgido (2019-nCoV) plantea un desafío para los laboratorios de salud pública, ya que los aislados de virus no están disponibles, mientras que cada vez hay más pruebas de que el brote es más generalizado de lo que se pensaba inicialmente, y ya se produce una propagación internacional a través de los viajeros. Aquí presentamos un flujo de trabajo de diagnóstico validado para 2019-nCoV, su diseño basado en estrecha relación genética de 2019-nCoV con coronavirus SARS, haciendo uso de la tecnología de ácido nucleico sintético. Resultados: El flujo de trabajo detecta de forma fiable 2019-nCoV y discrimina aún más 2019-nCoV de SARS-CoV. A través de la coordinación entre laboratorios académicos y públicos, confirmamos la exclusividad del ensayo basada en 297 especímenes clínicos originales que contienen un espectro completo de virus respiratorios humanos. El material de control está disponible a través de European Virus Archive - Global (EVAg), un proyecto de infraestructura de la Unión Europea. El presente estudio demuestra la enorme capacidad de respuesta alcanzada mediante la coordinación de laboratorios académicos y públicos en redes de investigación nacionales y europeas.

Zhengtu Li; Yongxiang Yi; Xiaomei Luo y otros (96), en un estudio realizado en el 2020 titulado "Desarrollo y aplicación clínica de una prueba rápida de anticuerpos combinados IgM-IgG para el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2" nos manifiestan que aunque la prueba de (PCR) de ácido nucleico se ha convertido en el método estándar para el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2, estos kits de prueba de PCR en tiempo real tienen muchas limitaciones. Se ha desarrollado un inmunoensayo de flujo lateral de punto de atención rápido y simple que puede detectar anticuerpos de inmunoglobulina M (IgM) e IgG simultáneamente contra el virus SARS-CoV-2 en la sangre humana en 15 minutos que puede detectar pacientes en diferentes etapas de infección. Con este kit de prueba, se realizó estudios clínicos para validar sus usos de eficacia clínica. La sensibilidad de detección clínica y la especificidad de esta prueba se midieron utilizando muestras de sangre recogidas de 397 pacientes Covid-19 confirmados por PCR y 128 pacientes negativos en ocho sitios clínicos diferentes. La sensibilidad global de las pruebas fue del 88,66% y la especificidad del 90,63%. Además, evaluamos los resultados del diagnóstico clínico obtenidos de diferentes tipos de muestras de sangre venosas y dedos. Los resultados mostraron una considerable consistencia de detección entre las muestras de

suero y plasma de sangre venosa. El ensayo combinado IgM-IgG tiene mejor utilidad y sensibilidad en comparación con una sola prueba IgM o IgG.

Jing Wen (97), en su artículo "Diagnóstico molecular para la identificación de patógenos de neumonía inexplicable" nos refiere que la neumonía inexplicable causada por un nuevo coronavirus SARS-CoV-2 surgió en China a finales de diciembre de 2019 y ha infectado más de 9000 casos para el 31 de enero de 2020. Shanghai informó del primer caso importado de Covid-19 el 20 de enero de 2020. Se manejó un enfoque combinativo de RT-PCR en tiempo real, examen basado en CRISPR y secuenciación metagenómica de próxima generación (mNGS) para diagnosticar este paciente con neumonía inexplicable. El ensayo en tiempo real RT-PCR y CRISPR reportó positivo. Esta muestra perteneció a Beta coronavirus y compartió una identidad de más del 99% de nucleótidos (nt) con los aislados Wuhan SARS-CoV-2. Comparamos aún más los pros y los contras del diagnóstico molecular común en UP. En este estudio, ilustramos la importancia de combinar el diagnóstico molecular para descartar patógenos comunes y realizamos mNGS para obtener un resultado patógeno potencial imparcial para el diagnóstico de UP.

El esparcimiento de la afección Covid-19 ha causado más de 80.000 casos de contagios y más de 2.500 muertes (la mayoría en China) desatándose la alarma a nivel mundial. En los últimos años se han hecho registros de otro tipo de epidemias las cuales causaron alertas sanitarias internacionales graves como el ébola, la gripe aviar, la porcina, el SARS o el MERS. En cifras, el coste económico de las ascendientes epidemias es más bajo que el del coronavirus, donde las agencias más cautas estiman un impacto de 62.000 millones de dólares. Una cifra que supera ampliamente los 40.000 del SARS y de la gripe aviar de 2005, los 50.000 millones de la gripe porcina en 2009, los 53.000 del ébola en 2014 o los 10.000 millones del MERS en 2012 (98).

En el estudio realizado por el establecimiento encargado de las Infecciones respiratorias en la región de Asia y el Pacífico en el 2017 "MERS, SARS y otros coronavirus como causas de neumonía" nos aporta que, aunque los CoV se han identificado durante décadas, su importancia clínica y la posibilidad de una epidemia no se registraron hasta el brote de SARS y MERS. El diagnóstico se basa principalmente en un muestreo completo de viajes y por ende contactos incluyendo pruebas de laboratorio precisas. Las herramientas de análisis actuales incluyen métodos moleculares, serología y cultivo viral. El sistema de diagnóstico más común es la detección molecular como RT (transcripción inversa) -PCR

o RT - PCR en tiempo real utilizando ARN extraído de muestras del tracto respiratorio, como frotis nasofaríngeo, esputo, aspirado traqueal profundo o lavado bronco alveolar. En particular, las muestras del tracto respiratorio inferior suelen producir cargas virales y fracciones genómicas significativamente más altas que las muestras del tracto respiratorio superior. Resultando que la sensibilidad de la detección de anticuerpos suele ser menor que la de los métodos moleculares y se utiliza principalmente en el diagnóstico retrospectivo (99).

### 2.1.2. FUNDAMENTOS TEÓRICOS

**SARS-Cov2:** Coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV), Es una enfermedad respiratoria causada por el nuevo coronavirus de múltiples orígenes, se ha extendido hasta la fecha por diversos países a nivel mundial, provocando daños respiratorios severos a la población mundial. El SARS-Cov2 (Covid-19) es el descubierto de forma más reciente, creando un brote severo por todo el mundo empezando a finales del año 2019 (100).

**Proteína S:** la proteína pico (S) del SARS-CoV se compone mediante dos subunidades. La proteína S cumple una función importante en la inducción de respuestas de anticuerpos neutralizantes y de células T, al igual que la inmunidad protectora que aparece en el periodo de infección por SARS-CoV. La subunidad S1 posee dominio hacia al receptor donde se acopla con la enzima convertidora de angiotensina del receptor de la célula huésped 2 y la subunidad S2 media la fusión entre la membrana viral y la célula huésped (101).

## 3. METODOLOGÍA

**Diseño:**

Documental

**Tipo de estudio:**

Informativo

**Estrategia de búsqueda:**

Se realizo la búsqueda de artículos, publicados dentro de los años 2019 – 2020 en las bases de datos PubMed, Medline, Scielo y Elsevier, se utilizaron los términos "Covid-19", "SARS CoV 2", "Diagnóstico", "Sensibilidad", "Especificidad" como palabras claves. Se empleó el uso del boleano "and", descartando el uso de "or" ya que el interés fue analizar publicaciones sobre la sensibilidad y especificidad de las pruebas diagnósticas para Covid-19. Además, como complemento, se revisó manualmente las referencias bibliográficas de cada artículo recuperado para incluir otros estudios. Los criterios de inclusión fueron investigaciones provenientes de todos los países, que presentan información sobre esta afección, en los idiomas español e inglés, se eligieron estudios realizados en humanos. Excluyendo investigaciones que no abordaban el tema en específico o que tuvieran resultados no concluyentes.

## 4. RESULTADOS

En términos generales, luego de la revisión de artículos, informes y técnicas sobre los métodos de laboratorio que se emplean para el diagnóstico de Covid-19 se puede establecer que la detección se clasifica en dos estrategias directas y una estrategia indirecta, todas ellas bien diferenciadas y cada una con sus ventajas y limitaciones. Estas son: Detección del material genético del virus, detección de antígenos virales y detección indirecta de la infección mediante los anticuerpos generados en el organismo huésped infectado (pruebas serológicas).

De acuerdo a la literatura, estudios e investigaciones realizadas en China (70%), Estados Unidos, Japón, Dinamarca, España, Alemania, el Reino Unido y Suecia las técnicas o ensayos de PCR presentan una elevada especificidad y sensibilidad demostrando ser el método de diagnóstico de elección para detectar patógenos respiratorios en pacientes con infección respiratoria aguda sin mostrar reactividad cruzada con otros virus de la familia Coronaviridae, ni con otros virus respiratorios estacionales pudiendo ser utilizada en cualquier contexto.

Por otro lado, la generación de distintos tipos de anticuerpos (denominados inmunoglobulinas) por parte del sistema inmunitario ayuda a identificar el momento del proceso infeccioso en que se encuentra el paciente. Existen diversas pruebas serológicas para la detección de anticuerpos IgM/IgG anti-SARS-CoV-2, lo cual permite la identificación de individuos que han sido huésped del virus, inclusive cuando estos han sido asintomáticos durante la infección. Entre estas están los Test rápidos o pruebas de flujo lateral que son pruebas cualitativas que detectan la presencia o ausencia de anticuerpos existen una gran variedad de pruebas comerciales según los reportes solo en Ecuador el ARCSA tiene un listado con más de 400 pruebas rápidas en su mayoría de procedencia China seguidas de Corea, Estados Unidos, Canadá entre otros. Los ensayos inmunoenzimaticos (ELISA) y por inmunoquimioluminiscencia son muy sensibles y permiten identificar los isotipos de anticuerpos y semi-cuantificar (por falta de estándares internacionales) sus títulos.

Tabla 1. Comparación de la sensibilidad y especificidad en diferentes métodos de pruebas serológicas aprobadas para el diagnóstico de Covid-19.

| Técnicas serológicas | Origen | Número | Sensibilidad | Especificidad |
|---|---|---|---|---|
| **Flujo lateral** | CHINA | 357 | 98% | 99,6% |
| | KOREA | 8 | 96,7% | 98% |
| | EEUU | 18 | 92,5% | 97% |
| | CANADA | 5 | 95,1% | 98,1% |
| | BELGICA | 2 | 94,7% | 96,5% |
| | REINO UNIDO | 2 | 98% | 98,9% |
| | INDIA | 1 | 96,2% | 99,6% |
| | ESPAÑA | 1 | 98,5% | 98,7% |
| **Ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA)** | EEUU | 1 | 97,8% | 96,5% |
| | ALEMANIA | 1 | 100% | 98,9% |
| | ESPAÑA | 1 | 98,7% | 99,6% |
| | ITALIA | 2 | 95,5% | 98,7% |
| **Quimioluminiscencia** | CHINA | 8 | 100% | 99,7% |
| | KOREA | 1 | 98,1% | 98,9% |
| | FRANCIA | 1 | 100% | 99,7% |
| | IRLANDIA | 1 | 97,3% | 98,7% |
| | ALEMANIA | 1 | 100% | 99,5% |
| | ESPAÑA | 1 | 96,8% | 98,3% |

Estudios previos han demostrado que el Covid-19 presenta un porcentaje considerable de portadores asintomáticos capaces de transmitirlo y por esta característica dificulta a su identificación rápida. Los enfoques de base molecular son la primera línea de métodos para la confirmación de casos sospechosos, el desarrollo de métodos para detectar anticuerpos y antígenos virales se inician después de la identificación del genoma viral.

Después de lo antes mencionado se puede considerar la utilización de otros métodos como pruebas de antígenos virales o anticuerpos serológicos también siendo válidos al presentar valores aceptables en su rendimiento siendo ensayos con un tiempo de respuesta corta. Por lo tanto, no son muy útiles para diagnosticar una infección aguda, además estas pruebas de anticuerpos son propensas a la reactividad cruzada con otros Ac que circulan en el torrente sanguíneo.

## 5. CONCLUSIONES

En cuanto al objetivo general de este trabajo final, se puede concluir que la técnica recomendada es realizar PCR en muestras nasales / faríngeas, que es una técnica muy sensible y específica que puede indicar que el paciente ha sido infectado activamente. Se describe que el mayor número de partículas virales (carga viral) puede ser detectado por PCR en los primeros 7 días de infección, y debido a diferentes factores relacionados con la infección, un porcentaje variable de pacientes tendrá resultados negativos incluso si están infectados. Por tanto, se recomienda utilizarlo en combinación con pruebas serológicas y PCR continua en casos clínicos compatibles.

La prueba serológica es muy importante por tres razones: revisa completamente la eficacia diagnóstica de la PCR; Proporcionando información valiosa que puede aproximarse temporalmente al momento de la enfermedad del sujeto (IgM e IgA: principales Detectada en las primeras etapas de la infección; IgG: detectada a partir de la segunda semana de infección), pueden estudiar la prevalencia de la enfermedad en la población o en poblaciones específicas.

Por lo tanto, al combinar las dos técnicas de detección de ácidos nucleicos y anticuerpos, es posible saber si existe un virus (PCR positivo) y si la infección se encuentra en la etapa inicial, o ha pasado un período de tiempo desde el inicio. Por otro lado, la cuantificación e identificación de los tipos de anticuerpos producidos puede caracterizar la respuesta global de cada paciente a la enfermedad.

## 6. RECOMENDACIONES

Este trabajo cumplió con los objetivos de acuerdo al alcance establecido para este trabajo final.

Se sugiere el método de Reacción en Cadena de la Polimerasa para diagnóstico del nuevo Síndrome Respiratorio Agudo Severo tipo-2 (SARS-CoV-2), ya que posee mayor grado de fiabilidad en caso de una sospecha de contagio debido al contacto directo con una persona infectada sin antes haber presentado ningún tipo de síntoma.

Esta técnica va a detectar los ácidos nucleicos del virus Covid-19 desde el día 1 hasta el día 14 sin la necesidad de que el paciente presente algún tipo de sintomatología.

Se recomienda el uso de la técnica de detección de anticuerpos (IgG, IgM) a los 10 días posteriores de la aparición de los síntomas.

Proponer que los estudios nacionales sobre la sensibilidad y especificidad de las diferentes pruebas de laboratorio que se utilizan para el diagnóstico de covid-19, se actualicen cada 4 meses, incluyendo las diferentes técnicas que se emplean, el grado sensibilidad y especificidad de la misma para el diagnóstico del nuevo Covid-19.

## 7. FUENTES BIBLIOGRÁFICAS


1. Azhar EI , Memish ZA , Drosten C , Zumla A , Hui DSC. El sindrome respiratorio de Oriente Medio (MERS). Infect Dis Clin North Am. 2019; 33(4): p. 891-905.

2. Biblioteca Nacional de Medicina de los EE.UU. MedlinePlus. [Online].; 2020 [cited 2020 agosto 4. Available from: https://medlineplus.gov/spanish/viralinfections.html.

3. Organizacion Mundial de la Salud. Covid-19. Red de Información de la OMS sobre Epidemias. OMS; 2019.

4. Rajnik M, Dulebohn SC, Di Napoli , Cascella , Cuomo. Características, Evaluación y Tratamiento Coronavirus (COVID-19). StatPearls. 2020.

5. Diaz Castrillon FJ, Toro Montoya AI. SARS-CoV-2/Covid-19: el virus,la enfermedad y la pandemia. Medicina y laboratorio. 2020; 24(3): p. 183-205.

6. FDA. Conceptos básicos de las pruebas para el coronavirus. FDA; 2020.

7. Guerrero S. Coronavirus en Ecuador: una opinión desde la academia. Punto de Vista; Epidemiologia. Centro de Investigación Genética y Genómica, Facultad de Ciencias de la Salud Eugenio Espejo, MPS; 2020.

8. ACESS. Control a laboratorios clínicos. Noticias. ACESS; 2020.

9. Palacios Cruz M, Santos E, Velazquez Cervantes M, Leon Juarez M. COVID-19, una emergencia de salud pública mundial. Revista Clinica Española. 2020 Abril 21.

10. Alimuddin Z, Hui D. Síndrome respiratorio agudo severo: características históricas, epidemiológicas y clínicas. Elsevier. 2019 Diciembre; 33(4): p. 869-889.

11. Mantilla D. Familia Coronavirus MERS-CoV - SARS-CoV - HCoV. [Online].; 2019. Available from: https://www.danilomantilla.org/post/familia-coronavirus.

12. OPS; OMS. Diagnóstico de laboratorio de la COVID-19. [Online]. Washington: Organización Mundial de la Salud; 2020. Available from: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52471/OPSIMSPHECOVID-19200038_spa.pdf?sequence=1&i.

13. Zumla A , Hui DSC. Síndrome respiratorio agudo severo: histórico, epidemiológico y clínico. Infect Dis Clin North Am. 2019; 33(4): p. 869-889.

14. Brook GF, Carroll KC, Butel JS, Morse S. Coronavirus. In Microbiologia Medica. 26th ed.: McGraw-Hill Education p. 32-33.

15. Drosten C. Síndrome respiratorio agudo severo: identificación del agente etiológico. Tendencias Mol Medicina. 2019; 9: p. 225.

16. Perlman. Otra década, otro coronavirus. Sociedad Médica de Massachusetts. 2020;(382): p. 760-762.

17. Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas. Nuevo coronavirus (2019-nCoV). Actualización epidemiológica. La Habana: Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas, Infomed; 2020.

18. Serra Valdés MÁ. Infección respiratoria aguda por COVID-19: una amenaza evidente. Scielo. 2020; 19(1).

19. Harris R P, Alvarez Pierre R. COVID-19 En America Latina: Retos y oportunidades. Scielo. 2020 Abril; 91(2).

20. Oñate , Mendoza Ramirez H. Un nuevo virus zoonótico emergente preocupante: el nuevo Coronavirus de 2019 (COVID-19). Scielo. 2020; 24(3).

21. Rodriguez Morales A, MacGregor k, Kanagarajah S. Globalización: viajes y el nuevo coronavirus de 2019. Travel Med Infect. 2020; 33.

22. Chan JFW , Yuan S , Kok KH , To KKW , Chu H. Un familiar grupo de neumonía asociado con el nuevo coronavirus de 2019 indicando transmisión de persona a persona. Lanceta. 2020; 395: p. 514-523.

23. Stanley Perlman , Jason Netland. Coronavirus post-SARS: actualización sobre replicación y patogénesis. Nat Rev Microbiol. 2020; 7(6).

24. UECB. Diágnostico de Laboratorio del Coronavirus. Unidad de epidemiologia clinica y biblioteca. 2020 Marzo; 1.

25. Masters PS. La biología molecular de los coronavirus. Elsevier. 2019; 66.

26. Barrezueta Menendez F. Pruebas de laboratorio para el nuevo coronavirus. Scielo. 2020 Febrero;(34).

27. Organización Mundial de la Salud. Enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). Informe de Situación. OMS; 2020. Report No.: 28.

28. Ramirez Truque M, Herrera Morice M. Rol del laboratorio clinico ante la epidemia del COVID-19: revision de los metodos diagnosticos disponibles y sus limitaciones. Revista Medica Costa Rica. 2020 Enero-Junio; 85(629).

29. Mamiko Onoda, María José Martínez Chamorro. Pruebas Diágnosticas de Laboratorio de COVID-19 lineamientos. Grupo de Patología infecciosa de la asociación Española de Pediatria. 2020 Abril; 1(1).

30. Ballesté R. El laboratorio en el diagnóstico de COVID-19 en Uruguay. Revista Médica del Uruguay. 2020; 36(3).

31. SIMEBAL. Sindicato medico de Baleares. [Online].; 2020 [cited 2020 Julio 10. Available from: https://simebal.com/simebal-solicita-informacion-tecnica-sobre-tests-covid19-realizados-a-profesionales/.

32. Mamiko Onoda, María José Martínez Chamorro. Pruebas Diágnosticas de Laboratorio de COVID-19 lineamientos. Grupo de Patología infecciosa de la asociación Española de Pediatria. 2020 Abril; 1(1).

33. Lippi G , Plebani M. Anomalías de laboratorio en pacientes con infección por COVID-2019. Laboratorio Clin Chem. 2020.

34. Youne N, Al-Sadeg D, Jighefee H, Salma Y, Al-Jamal O, Daas H, et al. Desafíos en el diagnóstico de laboratorio del nuevo coronavirus SARS-CoV-2. PubMed. 2020 Mayo; 12(6).

35. Li ZYYXLNX. Desarrollo y aplicación clínica de una prueba rápida de anticuerpos combinados IgM-IgG para el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2. J Med Virol. 2020 Febrero; 27.

36. Avila Garcia F. Pruebas diagnósticas para infeccion de covid-19. Farmaceuticos analistas clinicos de Argentina. 2020 Abril.

37. Shyu D, Dorroh J, Holtmeyer C, Ritter D, Upendran A, Dandachi D, et al. Pruebas de laboratorio para COVID-19: una revisión de publicaciones revisadas por pares e implicaciones para la utilización clínica. PubMed. 2020 Junio; 117(3).

38. Yang P , Wang X. COVID-19: un nuevo desafío para seres humanos. Inmunología Celular y Molecular. 2020.

39. Subbaraman N. Pruebas de coronavirus: investigadores. Informe Electronico. , Research Square; 2020.

40. Cevallos W. Diagnostico de pruebas para coronavirus. Revista chilena de salud publica. 2020 Marzo; 2(1).

41. Vocalía Nacional de Farmacéuticos Analistas Clínicos. Pruebas diagnósticas para la infección Covid-19. Prescripción facultativa. ; 2020.

42. Bachelet VC. Propiedades diagnósticas de las pruebas usadas en COVID-19. MedWave. 2020; 20(3): p. 78-91.

43. Lippi G, Simundic AM, Plebani M. Potenciales vulnerabilidades preanalíticas y analíticas en el diagnóstico de laboratorio de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). Medicina de laboratorio y química clínica (CCLM). 2020 Marzo; 58(7).

44. Pincay M, Gorosabel C. Coronavirus y sus diferentes pruebas diagnosticas. Revista de Salud Mundial. 2020 Marzo; 1.

45. Corman VM , Landt O , Kaiser M , Molenkamp R. Detección del nuevo coronavirus de 2019 (2019-nCoV) mediante RT-PCR en tiempo real. Euro Surveill. 2020; 25(3).

46. Loeffelholz MJ TY. Diagnóstico de laboratorio de infecciones emergentes por coronavirus humano. Estado. Infectology Medicine; 2020.

47. Cañarte Alay J. Pruebas diagnosticas de Covid-19. Revista clinica para pruebas de covid. 2020 Mayo; 2(1).

48. Gomez Marin J, Gonzalez A, Rodriguez Morales A. Pandemia COVID-19: impacto para la preparacion de control de enfermedades infecciosas. Asociación Colombiana de Infecciones. 2020 Junio; 2.

49. Garcia C, Macias Pinela M. Virus Respiratorio COVID-19. Gobierno de Mexico CONACYT. 2020 Marzo; 2.

50. Junxiong Pang , Min Xian Wang , Ian Yi Han Ang , Qian Yang , Hao Yi Tan. Posibles diagnósticos rápidos, vacunas y terapias para el nuevo coronavirus de 2019 (2019-nCoV): una revisión sistemática. J. Clin. Medicina. 2020; 9(3).

51. Kai Wang , K. Tak Yin , O. Leung. Temporal perfiles de carga viral en orofaringe posterior muestras de saliva y respuestas de anticuerpos en suero durante la infección por SARS-CoV-2. Lancet Infect. 2020.

52. Subbaraman N. Pruebas de coronavirus, nuevos diagnósticos para luchar contra la pandemia. Informe de naturaleza electronica. ; 2020.

53. Rodriguez M, Pereira H. Pruebas Diágnosticas para Covid-19. Scielo. 2020 Enero; 3(1).

54. Hernandez C. Los primeros 40 días de una pandemia. Acta Científica de la Sociedad Venezolana. 2020; 23(1).

55. Gobierno de España. Guía para la utilización de tests Covid-19. Guia. España: Gobierno de España, Ministerio de Sanidad; 2020.

56. Izquierdo Pamias. InfoMed. [Online].; 2020. Available from: https://temas.sld.cu/coronavirus/2020/04/16/uso-de-pruebas-de-inmunodiagnostico-en-el-punto-de-atencion-para-covid-19/.

57. Gutiérrez García. SARS-CoV-2: aspectos biologicos, epidemiologicos de un coronavirus emergente. Acta Científica de la Sociedad Venezolana de Bioanalistas Especialistas. 2020; 23(1): p. 3-13.

58. Organizacion Mundial de la Salud. Consejos sobre el uso de pruebas de inmunodiagnóstico en el lugar de atención para COVID-19. Organizacion Mundial de la Salud; 2020.

59. OMS. Directrices de Laboratorio para la Detección y el Diagnóstico de la Infección con el Virus COVID-19. ; 2020.

60. Sociedad Americana de MIcrobiologia. Diagnostico de Laboratorio Covid-19. Sociedad Americana de Microbiologia. 2020 Junio.

61. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas. Diagnostico Microbiologico de COVID-19. Documento de posicionamiento de la SEIMC. ; 2020.

62. Kobokovich , West , Gronvall. Pruebas serológicas para COVID-19. Centro de Salud Johns Hopkins; 2020.

63. Administración de Alimentos y Medicamentos. Orientación para la industria y el personal de la FDA Orientación estadística sobre el informe de resultados de estudios que evalúan pruebas de diagnóstico. EE.UU.: Centro de Dispositivos y Salud Radiológica, Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE. UU.; 2020.

64. Kobokovich , West , Gronvall. Pruebas serológicas para COVID-19. Centro de Salud Johns Hopkins; 2020.

65. Administración de Alimentos y Medicamentos. Orientación para la industria y el personal de la FDA Orientación estadística sobre el informe de resultados de estudios que evalúan pruebas de diagnóstico. EE.UU.: Centro de Dispositivos y Salud Radiológica, Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE. UU.; 2020.

66. Grupo Patología Infecciosa. Pruebas de laboratorio para el nuevo coronavirus de 2019 (2019-nCoV) en casos presuntos humanos. Orientación provisional. , Grupo Patología Infecciosa; 2020.

67. Grupo de Nanobiosensores ; Aplicaciones Bioanalít. Técnicas y sistemas de diagnóstico para COVID-19. Versión Divulgación. Barcelona - España: Ministerio de Ciencia e Innovación, Instituto Catalán de Nanociencia y Nanotecnología; 2020.

68. Guidelines Clinical Specimens. Directrices provisionales para la recolección, manipulación y análisis de muestras clínicas de personas con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). Guidelines Clinical Specimens; 2020.

69. OMS. Guía técnica de la Organización Mundial de la Salud (2020) sobre el nuevo coronavirus (2019-nCoV): pruebas de laboratorio para 2019-nCoV en humanos. Emergencias. , Organización Mundial de la Salud; 2020.

70. Mamiko Onoda; Martínez Chamorro, María José. Pruebas Diagnosticas de Laboratorio de Covid-19: Procedimientos. España: Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria, Grupo de Patología Infecciosa; 2020.

71. OMS. Pruebas de laboratorio para la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en casos humanos sospechosos. Orientación provisional. , Organización Mundial de la Salud; 2019.

72. Anzulez M, Aguirre J, Manrique I. COVID-19 y Pruebas Diágnosticas. Universidad de Singapur. 2020 Febrero; 1(2).

73. RedARET. Diferentes tipos de tests y estrategias diagnostica en el contexto covid-19. Buenos Aires:, RedARET; 2020.

74. Grupo de Nanobiosensores y Aplicaciones Bioanalíti. Técnicas y sistemas de diagnóstico para COVID-19: clasificación, características, ventajas y limitaciones. Barcelona - España: Instituto Catalán de Nanociencia y Nanotecnología, Nanotecnología; 2020.

75. OMS. Pruebas de laboratorio para el nuevo coronavirus de 2019 (2019-nCoV) en casos sospechosos de infección en humanos. Orientaciones provisionales. , Organización Mundial de la Salud; 2020 enero.

76. Muentes C, Gonzalez , Cordero l, Velazquez W. Especificidad del coronavirus en pruebas diagnosticas. Revista Nacional de Salud PERU. 2020 junio; vol.1.

77. Muñoz L. COVID-19 Pruebas Diágnosticas. Colegio de Profesionales en Madrid. 2020 Mayo; 1.

78. Cevallos W. Diagnostico de pruebas para coronavirus. Revista chilena de salud publica. 2020 Marzo; 2(1).

79. Martinez de la Cruz F. Información sobre el Coronavirus COVID-19: Diagnóstico. Revista virtual Murcia Salud. 2020 febrero; 2(2).

80. Romero J. Sensibiliadad de pruebas diagnosticas de Covid. Scielo. 2020 Mayo; 1(1).

81. Pacheco Romero J, Guzman A. Pruebas para el COVID-19 en la gestante y su interpretacion. Rev Clin Epid. 2020 Abril; 1(2).

82. Simundic AM , Plebani M. Posibles vulnerabilidades preanalíticas y analíticas en el diagnóstico de laboratorio de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). Clin Chem Lab Med. 2020.

83. Long C , Xu H , Shen Q , Zhang X , Fan B. Diagnóstico de la enfermedad por coronavirus (COVID-19): rRT-PCR o CT. Eur J Radiol. 2020; 126.

84. Organizacion Mundial de la Salud. Pruebas de laboratorio para el nuevo coronavirus de 2019 (2019-nCoV) en casos sospechosos de infeccion en humanos. OMS. 2020 Mayo.

85. Velazquez S. Pruebas diagnosticas de Covid-19. Revista Nacional de España en Medicina. 2020 Febrero; 2(1).

86. Cabezas Sánchez C. Precisión diagnóstica de pruebas de covid-19. Instituto Nacional de la Salud. 2020 febrero; 1.

87. Wang W, Gao R, Han K, Lu R. Detección de SARS-CoV-2 en diferentes tipos de muestras clínicas. Scientific Reports. 2019; 9(1).

88. Abduljalil BJ. Diagnóstico de laboratorio del SARS-CoV-2: enfoques disponibles y limitaciones. PubMed. 2020 Junio; 36.

89. Romero J. Sensibiliadad de pruebas diágnosticas de Covid. Scielo. 2020 Mayo; 1(1).

90. Cartajena E, De la Cruz F, Macias M. Especificidad de prueba de covid. Scielo. 2020 Abril; 2(2).

91. Chao Huang , Tian Wen , Feng Juan Shi , Xiao Ya. Detección rápida de anticuerpos IgM contra el virus SARS-CoV-2 a través del ensayo de flujo lateral basado en nanopartículas de oro coloidal. ACS Omega. PubMed. 2020 Mayo 18; 5(21).

92. Mahendiratta S, Batra G, Sarma , Kumar , Bansal , Prakash , et al. Diagnóstico molecular de COVID-19 en diferentes matrizs biológicas, validez diagnóstica y relevancia clínica: Una revisión sistemática. Ciencias de la vida. 2020 Agosto; 258.

93. Li Guo , Lili Ren , Siyuan Yang , Meng Xiao , De Chang , Fan Yang , et al. Perfilado de la respuesta humoral temprana para diagnosticar la enfermedad por coronavirus nuevo (COVID-19). Enfermedades infecciosas clínicas: una publicación oficial de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América. 2020; 71(15): p. 778 - 785.

94. Rui Liu , Huan Han , Fang Liu , Zhihua Lv , Kailang Wu , Yingle Liu , et al. Tasa positiva de detección de RT-PCR de la infección por SARS-CoV-2 en 4880 casos de un hospital en Wuhan, China, de enero a febrero de 2020. Clinica chimica acta; revista internacional de química clínica. 2020 Enero - Febrero;(505): p. 172 - 175.

95. Corman V, Landt O, Kaiser , Molenkamp , Meijer , Bleicker , et al. Detección del coronavirus novedoso 2019 (2019-nCoV) por RT-PCR en tiempo real. Euro Surveill. Enero 2020; 25(3).

96. Zhengtu Li , Yongxiang Yi , Xiaomei Luo , Nian Xiong , Yang Liu , Ruilin Sun , et al. Desarrollo y aplicación clínica de una prueba rápida de anticuerpos combinados IgM-IgG para el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2. Revista de virología médica. 2020 Febrero 27; 10.

97. Jing Wen A, Yi Zhang , Teng Xu , Hao Cheng Z, Wen Hong Z. Era del diagnóstico molecular para la identificación de patógenos de neumonía inexplicable. Microbios e infecciones emergentes. 2020 Marzo 16; 9(1): p. 597 - 600.

98. Heraldo de Aragon. El ébola, la gripe A o el MERS, los virus más mortales de los últimos años. HENNEO; 2020.

99. Yudong Y, Wunderink RG. MERS, SARS y otros coronavirus como causas de neumonía. Infecciones respiratorias en la región de Asia y el Pacífico. 2017 Octubre 20.

100. Bin Chen , Bin He , Lejin Tian. Descripción general de los coronavirus humanos letales. Scielo. 2020; 5(1).

101. Lanying Du , Yuxian He , Yusen Zhou , Shibo Jiang. La proteína de pico de SARS-CoV. Nat Rev Microbiol. 2016; 7(3): p. 226-236.

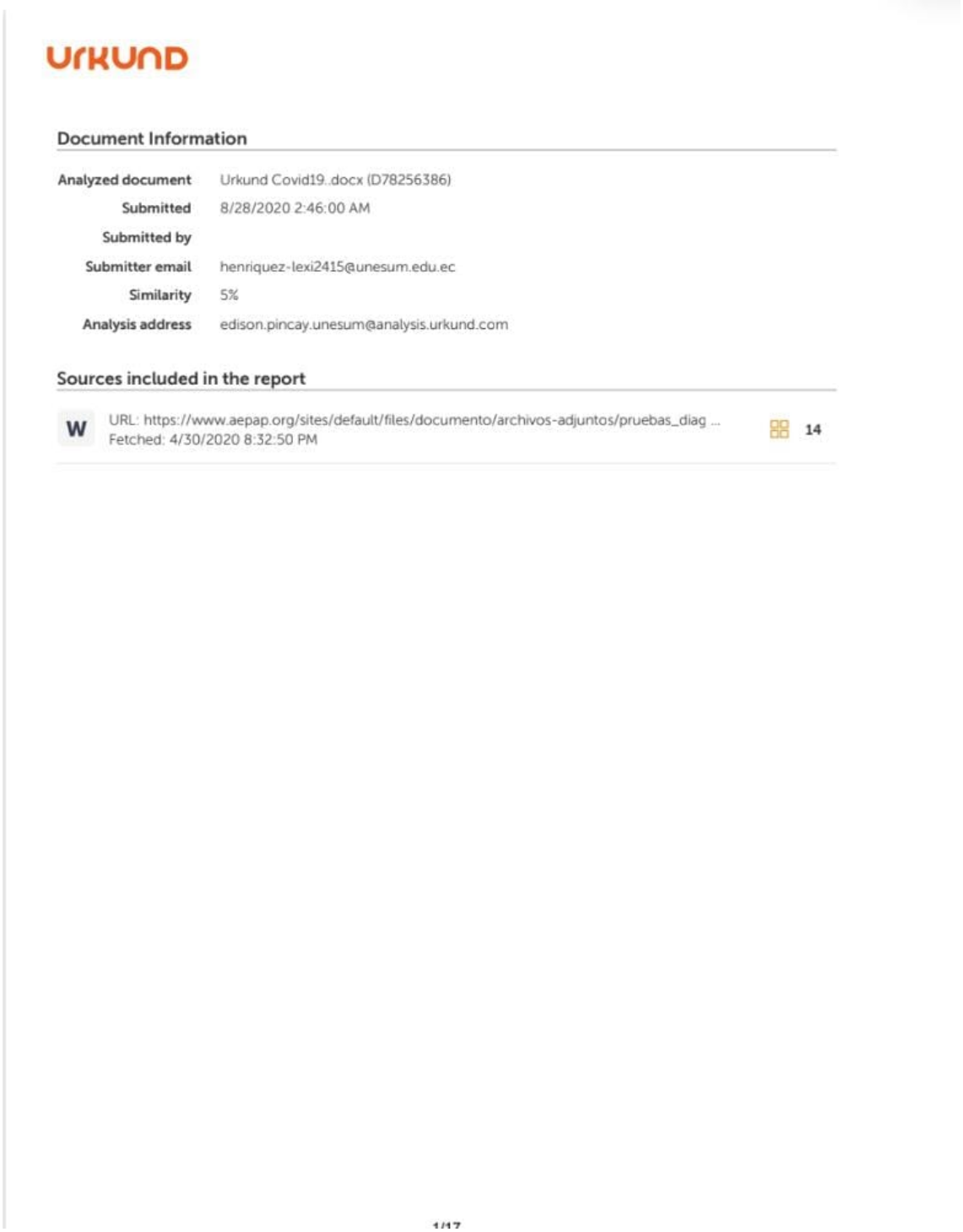
102. Rojas Zumarán V, Walttuoni Picón E, Lozada Diaz R, Cruz Gonzales G. COVID-19: el enigma de los caminantes asintomáticos. Revista Mexicana de Patología Clínica. 2020; 67(1): p. 59-60.

103. Castillo A, Benavidez Jaramillo D, Santana ME. Pruebas Diagnosticas de COVID. Revista Medica Española. 2020 Febrero; 2.

104. Organizacion Panamericana de la Salud. COVID-19; pruebas para el diagnostico clínico. OPS. 2020 Enero ; 3(}).

105. Meyer B , Corman VM , Müller MA , Costabel U , Timm J. Ensayos para la confirmación de laboratorio de nuevas infecciones por coronavirus humano (hCoV-EMC). Euro Surveill. 2019; 17(49).

## 8. ANEXOS



URKUND

**Document Information**

| | |
|---|---|
| **Analyzed document** | Urkund Covid19..docx (D78256386) |
| **Submitted** | 8/28/2020 2:46:00 AM |
| **Submitted by** | |
| **Submitter email** | henriquez-lexi2415@unesum.edu.ec |
| **Similarity** | 5% |
| **Analysis address** | edison.pincay.unesum@analysis.urkund.com |

**Sources included in the report**

W URL: https://www.aepap.org/sites/default/files/documento/archivos-adjuntos/pruebas_diag ... 14
Fetched: 4/30/2020 8:32:50 PM

1/17

CERTIFICADO No. 065- E.S.-DIGITAL

Licenciada
Jacqueline Delgado Molina, Mg.
**DECANA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD - UNESUM**
En su despacho.-

Señora Licenciada:

Por medio de la presente me permito CERTIFICAR que fue corregido el Summary, correspondiente a la Tesis de Grado **"PRUEBAS DIAGNÓSTICAS DE LABORATORIO PARA COVID-19: UN ANÁLISIS DE LA SENSIBILIDAD Y LA ESPECIFICIDAD",** previo a la obtención del título de Licenciado en Laboratorio Clínico, perteneciente al egresado/a **Henriquez Cruz Lexi Georgina y Peñaherrera Cercado Jean Pierre,** mismo que fue corregido por la Lic. Dolores Alcivar Solorzano. Mg. Eii.

Particular que hago extensivo para los fines consiguientes.

Jipijapa, 25 de agosto 2020

Atentamente,

UNIVERSIDAD ESTATAL DEL SUR DE MANABI
UNESUM
CENTRO DE IDIOMAS
JIPIJAPA - MANABI

Lic. Paola Yadira Moreira Aguayo, Mg. Eii.
**COORDINADORA DEL CENTRO DE IDIOMAS**

Cc. Archivo
PYMA/tm

# CERTIFICADO DE GRAMATÓLOGO

Yo, Lcda. Verónica Ávila Plaza en mi calidad como profesional en ciencias de la educación en la especialización de Lengua y Literatura con número de registro 1032-12-1102688, por medio de la presente tengo a bien certificar que he leído la tesis elaborada por **HENRIQUEZ CRUZ LEXI GEORGINA** C.I. 092994241-5 y **PEÑAHERRERA CERCADO JEAN PIERRE** C.I. 092867365-6, con el tema "**PRUEBAS DIAGNÓSTICAS DE LABORATORIO PARA COVID-19: UN ANÁLISIS DE LA SENSIBILIDAD Y LA ESPECIFICIDAD**". Previo a la obtención del título de LICENCIADO EN LABORATORIO CLÍNICO.

Trabajo de investigación que ha sido escrito de acuerdo a las normas ortográficas y sintaxis vigentes.

Pedro Carbo, 1 de octubre 2020

Verónica Ávila Plaza

Lcda. Verónica Ávila Plaza

C.I. 092375526-8

| | Tipos de documentos | Fuentes | Titulo | Autor | Año |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Artículo de revista | Infect Dis Clin North Am | El síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS) | Azhar EI; Memish ZA; Drosten C; Zumla A; Hui DSC | 2019 |
| 2 | Artículo de revista | StatPearls | Características, Evaluación y Tratamiento Coronavirus (COVID-19) | Rajnik, Michael; Dulebohn, Scott C.; Di Napoli, Raffaela ; Cascella, Marco ; Cuomo, Arturo | 2020 |
| 3 | Sitio Web | Medline Plus | Infecciones Virales | Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos. | 2020 |
| 4 | Informe | OMS | Covid-19 | Organización Mundial de la Salud | |
| 5 | Informe | FDA | Conceptos básicos de las pruebas para el coronavirus | FDA | 2020 |
| 6 | Informe | MPS | Coronavirus en Ecuador: una opinión desde la academia. | Santiago guerrero | 2020 |
| 7 | Informe | ACESS | Control a laboratorios clínicos | ACESS | 2020 |
| 8 | Artículo de revista | Revista Clínica Española | COVID-19, una emergencia de salud pública mundial | Palacios Cruz, M; Santos, E; Velázquez Cervantes, M; León Juárez M | 2020 |
| 9 | Artículo de revista | Elsevier | Síndrome respiratorio agudo severo: características históricas, epidemiológicas y clínicas | Alimuddin, Zumla; Hui, David | 2019 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 10 | Sitio Web | American Academy of Otolaryngology Head and Neck Surgery | Familia Coronavirus MERS-CoV - SARS-CoV - HCoV | Mantilla, Danilo | 2019 |
| 11 | Sitio Web | Directrices de laboratorio para la detección y el diagnóstico de la infección | Diagnóstico de laboratorio de la COVID-19 | OPS; OMS; | 2020 |
| 12 | Artículo de revista | Infect Dis Clin North Am | Síndrome respiratorio agudo severo: histórico, epidemiológico y clínico | Zumla A; Hui DSC | 2019 |
| 13 | Libro | McGraw-Hill Education | Microbiología Medica | Brook, Geo F; Carroll, Karen C; Butel, Janet S; Morse, Stephen | |
| 14 | Artículo de revista | Tendencias Mol Medicina | Síndrome respiratorio agudo severo: identificación del agente etiológico. | Drosten, C | 2019 |
| 15 | Artículo de revista | Sociedad Médica de Massachusetts | Otra década, otro coronavirus | Perlman, Stanley | 2020 |
| 16 | Informe | Infomed | Nuevo coronavirus (2019-nCoV) | Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas | 2020 |
| 17 | Artículo de revista | Scielo | Infección respiratoria aguda por COVID-19: una amenaza evidente | Serra Valdés, Miguel Ángel | 2020 |
| 18 | Artículo de revista | Scielo | COVID-19 En América Latina: Retos y oportunidades. | Harris R, Paul; Álvarez Pierre, Reinaldo | 2020 |
| 19 | Artículo de revista | Scielo | Un nuevo virus zoonótico emergente preocupante: el nuevo Coronavirus | Oñate, Millán; Mendoza Ramírez, H; | 2020 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | de 2019 (COVID-19) | | |
| 20 | Artículo de revista | Travel Med Infect | Globalización: viajes y el nuevo coronavirus de 2019. | Rodríguez Morales, Alfonso; MacGregor, k; Kanagarajah, S | 2020 |
| 21 | Artículo de revista | Lanceta | Un familiar grupo de neumonía asociado con el nuevo coronavirus de 2019 indicando transmisión de persona a persona | Chan JFW; Yuan S; Kok KH; To KKW; Chu H | 2020 |
| 22 | Artículo de revista | Nat Rev Microbiol | Coronavirus post-SARS: actualización sobre replicación y patogénesis | Stanley Perlman; Jason Netland | 2020 |
| 23 | Artículo de revista | Scielo | Pruebas de laboratorio para el nuevo coronavirus | Barrezueta Menéndez, Federico | 2020 |
| 24 | Artículo de revista | Unidad de epidemiologia clínica y biblioteca | Diagnóstico de Laboratorio del Coronavirus | UECB | 2020 |
| 25 | Artículo de revista | Elsevier | La biología molecular de los coronavirus | Masters, Paul S | 2019 |
| 26 | Artículo de revista | Revista Mexicana de Patología Clínica | COVID-19: el enigma de los caminantes asintomáticos | Rojas Zumarán, Víctor; Walttuoni Picón, Eder; Lozada Diaz, Rocío; Cruz Gonzales, Gloria | 2020 |
| 27 | Informe | OMS: informe de situación | Enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) | Organización Mundial de la Salud | 2020 |
| 28 | Artículo de revista | Revista Médica Costa Rica | Rol del laboratorio clínico ante la epidemia del COVID-19: revisión de los métodos diagnósticos | Ramírez Truque, Mauricio; Herrera Morice, Mauricio | 2020 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | disponibles y sus limitaciones. | | |
| 29 | Artículo de revista | Grupo de Patología infecciosa de la asociación Española de Pediatría | Pruebas Diagnósticas de Laboratorio de COVID-19 lineamientos | Mamiko Onoda, María José Martínez Chamorro | 2020 |
| 30 | Artículo de revista | Revista Médica del Uruguay | El laboratorio en el diagnóstico de COVID-19 en Uruguay | Ballesté, Raquel | 2020 |
| 31 | Artículo de revista | Revista Médica Española | Pruebas Diagnósticas de COVID | Castillo, Armando; Benavidez Jaramillo, D; Santana, María Elena | 2020 |
| 32 | Sitio Web | Sindicato médico de Baleares | Técnica sobre test COVID19 realizados a profesionales | SIMEBAL | 2020 |
| 33 | Artículo de revista | Grupo de Patología infecciosa de la asociación Española de Pediatría | Pruebas Diagnósticas de Laboratorio de COVID-19 lineamientos | Mamiko Onoda, María José Martínez Chamorro | 2020 |
| 34 | Artículo de revista | Laboratorio Clin Chem | Anomalías de laboratorio en pacientes con infección por COVID-2019. | Lippi G; Plebani M | 2020 |
| 35 | Artículo de revista | PubMed | Desafíos en el diagnóstico de laboratorio del nuevo coronavirus SARS-CoV-2 | Youne, Nadin; Al-Sadeg, Duaa; Jighefee, Hadell; Salma, Younes; Al-Jamal, Ola; Daas, Hanin; Yassine , Hadi | 2020 |
| 36 | Artículo de revista | J Med Virol | Desarrollo y aplicación clínica de una prueba rápida de anticuerpos | Li ZYYXLNX | 2020 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | combinados IgM-IgG para el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2. | | |
| 37 | Artículo de revista | PubMed | Pruebas de laboratorio para COVID-19: una revisión de publicaciones revisadas por pares e implicaciones para la utilización clínica | Shyu, Daniel; Dorroh, James; Holtmeyer, Calet; Ritter, Detlef; Upendran, Anandhi; Dandachi, Dima; Whitt, Stevan; Regunath, Hariharan | 2020 |
| 38 | Artículo de revista | Inmunología Celular y Molecular | COVID-19: un nuevo desafío para seres humanos. | Yang P; Wang X | 2020 |
| 39 | Informe | Research Square | Pruebas de coronavirus: investigadores. | Subbaraman N | 2020 |
| 40 | Artículo de revista | Farmacéuticos analistas clínicos de Argentina | Pruebas diagnósticas para infección de covid-19 | Ávila García, Francisco | 2020 |
| 41 | Artículo de revista | Revista chilena de salud publica | Diagnóstico de pruebas para coronavirus | Cevallos, Vladimir | 2020 |
| 42 | Informe | Consejo General de Colegios Farmacéuticos | Pruebas diagnósticas para la infección Covid-19 | Vocalía Nacional de Farmacéuticos Analistas Clínicos | 2020 |
| 43 | Artículo de revista | MedWave | Propiedades diagnósticas de las pruebas usadas en COVID-19 | Bachelet, Vivienne C | 2020 |
| 44 | Artículo de revista | Medicina de laboratorio y química clínica (CCLM) | Potenciales vulnerabilidades preanalíticas y analíticas en el diagnóstico de laboratorio de la enfermedad por | Lippi, Giuseppe; Simundic, Ana Maria; Plebani, Mario | 2020 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | coronavirus 2019 (COVID-19) | | |
| 45 | Artículo de revista | Revista de Salud Mundial | Coronavirus y sus diferentes pruebas diagnosticas | Pincay, Marcelo; Gorosabel, Clemente | 2020 |
| 46 | Artículo de revista | Euro Surveill | Detección del nuevo coronavirus de 2019 (2019-nCoV) mediante RT-PCR en tiempo real | Corman VM; Landt O; Kaiser M; Molenkamp R | 2020 |
| 47 | Artículo de revista | OPS | COVID-19; pruebas para el diagnóstico clínico | Organización Panamericana de la Salud | 2020 |
| 48 | Artículo de revista | Euro Surveill | Ensayos para la confirmación de laboratorio de nuevas infecciones por coronavirus humano (hCoV-EMC). | Meyer B; Corman VM; Müller MA; Costabel U; Timm J | 2019 |
| 49 | Artículo de revista | Clin Chem Lab Med | Posibles vulnerabilidades preanalíticas y analíticas en el diagnóstico de laboratorio de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) | Simundic AM; Plebani M | 2020 |
| 50 | Artículo de revista | Revista chilena de salud publica | Diagnóstico de pruebas para coronavirus | Cevallos, Wladimir | 2020 |
| 51 | Artículo de revista | Eur J Radiol | Diagnóstico de la enfermedad por coronavirus (COVID-19): rRT-PCR o CT | Long C; Xu H; Shen Q; Zhang X; Fan B | 2020 |
| 52 | Informe | Infectology Medicine | Diagnóstico de laboratorio de infecciones emergentes por coronavirus humano. | Loeffelholz MJ, Tang Y | 2020 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 53 | Artículo de revista | Revista clínica para pruebas de covid | Pruebas diagnósticas de Covid-19 | Cañarte Alay, José | 2020 |
| 54 | Artículo de revista | Asociación Colombiana de Infecciones | Pandemia COVID-19: impacto para la preparación de control de enfermedades infecciosas | Gómez Marín, Jorge; González, Ángel; Rodríguez Morales, Alfonso | 2020 |
| 55 | Artículo de revista | Gobierno de México CONACYT | Virus Respiratorio COVID-19 | García, Carlos; Macias Pinela, Marieta | 2020 |
| 56 | Artículo de revista | J. Clin. Medicina | Posibles diagnósticos rápidos, vacunas y terapias para el nuevo coronavirus de 2019 (2019-nCoV): una revisión sistemática | Junxiong Pang; Min Xian Wang; Ian Yi Han Ang; Qian Yang; Hao Yi Tan | 2020 |
| 57 | Artículo de revista | Lancet Infect | Temporal perfiles de carga viral en orofaringe posterior muestras de saliva y respuestas de anticuerpos en suero durante la infección por SARS-CoV-2 | Kai Wang; K. Tak Yin; O. Leung | 2020 |
| 58 | Informe | Noticias: informes de naturaleza electrónica | Pruebas de coronavirus, nuevos diagnósticos para luchar contra la pandemia | Subbaraman N | 2020 |
| 59 | Artículo de revista | Scielo | Pruebas Diagnósticas para Covid-19 | Rodríguez, Maria; Pereira, Hernán | 2020 |
| 60 | Artículo de revista | Acta Científica de la Sociedad Venezolana | Los primeros 40 días de una pandemia | Hernández, C | 2020 |
| 61 | Informe | Ministerio de Sanidad | Guía para la utilización de test Covid-19 | Gobierno de España | 2020 |
| 62 | Sitio Web | InfoMed | Uso de pruebas de inmunodiagnóstico en el punto de | Izquierdo Pamias, Tania | 2020 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | atención para COVID-19 | | |
| 63 | Artículo de revista | Acta Científica de la Sociedad Venezolana de Bioanalistas Especialistas | SARS-CoV-2: aspectos biológicos, epidemiológicos de un coronavirus emergente | Gutiérrez García, Cristina | 2020 |
| 64 | Informe | Organización Mundial de la Salud | Consejos sobre el uso de pruebas de inmunodiagnóstico en el lugar de atención para COVID-19 | Organización Mundial de la Salud | 2020 |
| 65 | Informe | Organización Mundial de la Salud | Directrices de Laboratorio para la Detección y el Diagnóstico de la Infección con el Virus COVID-19 | Organización Mundial de la Salud | 2020 |
| 66 | Artículo de revista | Sociedad Americana de Microbiología | Diagnóstico de Laboratorio Covid-19 | Sociedad Americana de Microbiología | 2020 |
| 67 | Informe | SEIMC | Diagnostico Microbiológico de COVID-19 | Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas | 2020 |
| 68 | Informe | Centro de Salud Johns Hopkins | Pruebas serológicas para COVID-19 | Brockovich, Amanda; West, Rachel; Gronvall, Gigi | 2020 |
| 69 | Informe | Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE. UU. | Orientación para la industria y el personal de la FDA Orientación estadística sobre el informe de resultados de estudios que evalúan pruebas de diagnóstico | Administración de Alimentos y Medicamentos | 2020 |
| 70 | Informe | Grupo Patología Infecciosa | Pruebas de laboratorio para el nuevo coronavirus de 2019 (2019-nCoV) en casos presuntos humanos. | Grupo Patología Infecciosa | 2020 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 71 | Informe | Instituto Catalán de Nanociencia y Nanotecnología | Técnicas y sistemas de diagnóstico para COVID-19 | Grupo de Nano biosensores; Aplicaciones Bioanalista; | 2020 |
| 72 | Informe | Guidelines Clinical Specimens | Directrices provisionales para la recolección, manipulación y análisis de muestras clínicas de personas con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) | Guidelines Clinical Specimens | 2020 |
| 73 | Informe | Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria | Pruebas Diagnósticas de Laboratorio de Covid-19: Procedimientos | Mamiko Onoda; Martínez Chamorro, María José; | 2020 |
| 74 | Informe | Organización Mundial de la Salud | Pruebas de laboratorio para la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en casos humanos sospechosos | OMS | 2019 |
| 75 | Artículo de revista | Universidad de Singapur | COVID-19 y Pruebas Diagnosticas | Anzulez, Marieta; Aguirre, Jaime; Manrique, Isabel; | 2020 |
| 76 | Informe | RedARET | Diferentes tipos de test y estrategias diagnostica en el contexto covid-19. | RedARET | 2020 |
| 77 | Informe | Instituto Catalán de Nanociencia y Nanotecnología | Técnicas y sistemas de diagnóstico para COVID-19: clasificación, características, ventajas y limitaciones | Grupo de Nano biosensores y Aplicaciones Bioanalista | 2020 |
| 78 | Artículo de revista | Colegio de Profesionales en Madrid | COVID-19 Pruebas Diagnosticas | Muñoz, Leonor | 2020 |
| 79 | Artículo de revista | Revista virtual Murcia Salud | Información sobre el Coronavirus | Martínez de la Cruz, Francisco | 2020 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | COVID-19: Diagnóstico | | |
| 80 | Artículo de revista | Scielo | Sensibilidad de pruebas diagnósticas de Covid | Romero, José; | 2020 |
| 81 | Artículo de revista | Rev. Clin Epid | Pruebas para el COVID-19 en la gestante y su interpretación | Pacheco Romero, José; Guzmán, Alfredo | 2020 |
| 82 | Artículo de revista | OMS | Pruebas de laboratorio para el nuevo coronavirus de 2019 (2019-nCoV) en casos sospechosos de infección en humanos | Organización Mundial de la Salud | 2020 |
| 83 | Artículo de revista | Revista Nacional de España en Medicina | Pruebas diagnósticas de Covid-19 | Velázquez, Seimc | 2020 |
| 84 | Artículo de revista | Instituto Nacional de la Salud | Precisión diagnóstica de pruebas de covid-19 | Cabezas Sánchez, Cesar | 2020 |
| 85 | Artículo de revista | Scientific Reports | Detección de SARS-CoV-2 en diferentes tipos de muestras clínicas. | Wang, W; Gao, R; Han, K; Lu, R | 2020 |
| 86 | Artículo de revista | PubMed | Diagnóstico de laboratorio del SARS-CoV-2: enfoques disponibles y limitaciones | Abdul Jalil, Bem JM | 2020 |
| 87 | Artículo de revista | Scielo | Sensibilidad de pruebas diagnósticas de Covid | Romero, José | 2020 |
| 88 | Artículo de revista | Scielo | Especificidad | Cartajena, Emilio; De la Cruz, Fanny; Macias, Manuel | 2020 |
| 89 | Artículo de revista | PubMed | Detección rápida de anticuerpos IgM contra el virus SARS-CoV-2 a | Chao Huang; Tian Wen; Feng Juan Shi; Xiao Ya | 2020 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | través del ensayo de flujo lateral basado en nanopartículas de oro coloidal. ACS Omega. | | |
| 90 | Artículo de revista | Ciencias de la vida | Diagnóstico molecular de COVID-19 en diferentes matrices biológicas, validez diagnóstica y relevancia clínica: Una revisión sistemática | Mahendiratta, Saniya; Batra , Gitika; Sarma, Phulen ; Kumar , Harish ; Bansal, Seema ; Prakash, Ajay ; Sehgal, Rakesh ; Medhi, Bikash | 2020 |
| 91 | Artículo de revista | Enfermedades infecciosas clínicas: una publicación oficial de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América | Perfilado de la respuesta humoral temprana para diagnosticar la enfermedad por coronavirus nuevo (COVID-19) | Li Guo; Lili Ren; Siyuan Yang; Meng Xiao ; De Chang; Fan Yang ; Charles S De la Cruz; Chao Wu; Yan Xiao; Lulu Zhang; Lianlian Han; Shengyuan Dang; Sheng Yong Xu; Lokesh Sharma; Jianwei Wang | 2020 |
| 92 | Artículo de revista | Clínica chimica acta; revista internacional de química clínica | Tasa positiva de detección de RT-PCR de la infección por SARS-CoV-2 en 4880 casos de un hospital en Wuhan, China, de enero a febrero de 2020 | Rui Liu; Huan Han; Fang Liu; Zhihua Lv; Kailang Wu; Yingle Liu; Chengliang Zhu | 2020 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 93 | Artículo de revista | Euro Surveill | Detección del coronavirus novedoso 2019 (2019-nCoV) por RT-PCR en tiempo real | Corman , Víctor; Landt, Olfert; Kaiser , Marco ; Molenkamp, Richard ; Meijer, Adam ; Bleicker, Tobias ; Brnink, Sebastian; Schneider , Julia; Schmidt, Marie Luisa ; Mulders , Daphne Gjc; Haagmans , Bart L ; Wijsman , Lisa; Goderski, Gabriel | 2020 |
| 94 | Artículo de revista | Revista de virología médica | Desarrollo y aplicación clínica de una prueba rápida de anticuerpos combinados IgM-IgG para el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 | Zhengtu Li; Yongxiang Yi; Xiaomei Luo; Nian Xiong; Yang Liu; Ruilin Sun; Yanqun Wang; Bicheng Hu; Wei Chen; Yongchen Zhang; Jing Wang; Baofu Huang; Jiasheng Yang; Wensheng Cai; Jing Cheng; Zhiqiang Chen; Weimin Pan; Liyan Chen; Feng Ye | 2020 |
| 95 | | Microbios e infecciones emergentes | Era del diagnóstico molecular para la identificación de patógenos de neumonía inexplicable | Jing Wen , Ai; Yi Zhang ; Teng Xu; Hao Cheng , Zhang; Wen Hong , Zhang | 2020 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 96 | HENNEO | El ébola, la gripe A o el MERS, los virus más mortales de los últimos años | Heraldo de Aragon | 2020 |
| 97 | Infecciones respiratorias en la región de Asia y el Pacífico | MERS, SARS y otros coronavirus como causas de neumonía | Yudong , Yin; Wunderink, Richard G | 2017 |
| 98 | Scielo | Descripción general de los coronavirus humanos letales | Bin Chen ; Bin He; Lejin Tian | 2020 |
| 99 | Nat Rev Microbiol | La proteína de pico de SARS-CoV, | Lanying Du ; Yuxian He; Yusen Zhou; Shibo Jiang | 2016 |