

# Métodos diagnósticos de laboratorio para coronavirus 2019 n-cov

## Laboratory diagnostic methods for coronavirus 2019 n-CoV

### *Métodos de diagnóstico laboratorial para coronavirus 2019 n-CoV*

Janneth Urgilés Esquivel  
janeue@hotmail.com  
ORCID: 0000-0002-2795-9217

Jonnathan Gerardo Ortiz  
jonnathan.ortiz@ucacue.edu.ec  
ORCID: 0000-0001-6770-2144

Programa de Maestría en Diagnóstico de Laboratorio Clínico y Molecular,  
Universidad Católica De Cuenca, Cuenca Ecuador

Recibido 20 de noviembre 2020 | Arbitrado y aceptado 9 de diciembre 2020 | Publicado en 04 de enero 2021

#### RESUMEN

**Introducción.** Las múltiples y desconocidas características del coronavirus 2019-nCoV causante del síndrome respiratorio agudo y de millones de muertes en todo el mundo impulsó al desarrollo rápido de técnicas y kits de diagnóstico de laboratorio basados en la amplificación de secuencias virales o en la determinación de anticuerpos en sangre, sin embargo, tras su aplicación se generaron desacuerdos entre el resultado con la verdadera positividad o negatividad de la enfermedad. **Objetivo.** A través de la siguiente revisión se busca caracterizar y valorar el uso de las técnicas moleculares y serológicas, en función de factores como la sensibilidad y especificidad, tipo de espécimen y blanco de detección. **Metodología.** Se emplearon las bases de datos Scopus y Web of Science obteniéndose 136 artículos de los cuales 25 cumplieron los criterios de inclusión como el desarrollo, validación clínica y estandarización de la técnica, así como nuevas metodologías propuestas. **Resultados.** 17 elementos corresponden al diagnóstico de SARS-CoV-2 por técnicas moleculares y 8 por técnicas serológicas. El mayor número de publicaciones halladas provienen de China (5) y Estados Unidos (4), países de Europa (8) y Asia (6) mientras que, en América Latina se encontraron publicaciones procedentes de Brasil (1) y Ecuador (1). **Conclusión.** En relación a lo expuesto los ensayos moleculares destacan en su alta sensibilidad y especificidad y son usadas en cualquier etapa de la enfermedad. Las pruebas serológicas por su parte se recomiendan como complemento a las pruebas moleculares así como para monitoreo de la enfermedad en lugar de único marcador diagnóstico.

**Palabras clave:** SARS-CoV2; Diagnóstico molecular; diagnóstico serológico; sensibilidad; especificidad

#### ABSTRACT

**Introduction.** The multiple and unknown characteristics of coronavirus 2019-nCoV causing acute respiratory syndrome and millions of deaths worldwide prompted the rapid development of laboratory diagnostic techniques and kits based on the amplification of viral sequences or the determination of antibodies in blood, however, after their application disagreements were generated between the result with the true positivity or negativity of the disease. **Objective.** The following review seeks to characterize and evaluate the use of molecular and serological techniques, according to factors such as sensitivity and specificity, type of specimen and detection target. **Methodology.** The Scopus and Web of Science databases were used, obtaining 136 articles of which 25 met the inclusion criteria such as development, clinical validation and standardization of the technique, as well as new proposed methodologies. **Results.** 17 items correspond to the diagnosis of SARS-CoV-2 by molecular techniques and 8 by serological techniques. The greatest number of publications found came from China (5) and the United States (4), European countries (8) and Asia (6) while, in Latin America, publications were found from Brazil (1) and Ecuador (1). **Conclusions.** In relation to the above, molecular assays stand out for their high sensitivity and specificity and are used at any stage of the disease. Serological tests are recommended as a complement to molecular tests as well as for disease monitoring instead of being the only diagnostic marker.

**Key words:** SARS-CoV2; Molecular diagnosis; serological diagnosis; sensitivity; specificity

**JU:** Bioquímica Farmacéutica de la Universidad de Cuenca Actualmente. Docente del área de Nivelación y Admisión Ciencias de la Salud de la Universidad Católica de Cuenca, Ecuador.

**JO:** Químico Farmaceuta, Universidad Católica de Cuenca. Master en Bacteriología y Micología, Universidad de la Habana. Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí. Coordinador Académico de la Maestría en Diagnóstico de Laboratorio Clínico y Molecular, UCACUE. Tutor de prácticas de Biología Molecular y Bacteriología. Universidad Católica de Cuenca, Ecuador.

**JU:** Bioquímica Farmacéutica de la Universidad de Cuenca Actualmente. Docente del área de Nivelación y Admisión Ciencias de la Salud de la Universidad Católica de Cuenca, Ecuador.

**JO:** Químico Farmaceuta, Universidad Católica de Cuenca. Master en Bacteriología y Micología, Universidad de la Habana. Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí. Coordinador Académico de la Maestría en Diagnóstico de Laboratorio Clínico y Molecular, UCACUE. Tutor de prácticas de Biología Molecular y Bacteriología. Universidad Católica de Cuenca, Ecuador.

## RESUMO

**Introdução.** As características múltiplas e desconhecidas do coronavírus 2019-nCoV, causando síndrome respiratória aguda e milhões de mortes em todo o mundo, levaram ao rápido desenvolvimento de técnicas e kits de diagnóstico laboratorial baseados na amplificação de sequências virais ou na determinação de anticorpos no sangue, porém, após sua aplicação foram geradas discordâncias entre o resultado com a verdadeira positividade ou negatividade da doença. **Objetivo.** A revisão a seguir visa caracterizar e avaliar o uso de técnicas moleculares e serológicas, dependendo de fatores como sensibilidade e especificidade, tipo de espécime e alvo de detecção. **Metodologia.** Scopus e Web of Science foram utilizados, obtendo 136 artigos dos quais 25 preenchem os critérios de inclusão, como desenvolvimento, validação clínica e padronização da técnica, assim como novas metodologias propostas. **Resultados.** 17 itens correspondem ao diagnóstico do SARS-CoV-2 por técnicas moleculares e 8 por técnicas serológicas. O maior número de publicações encontradas veio da China (5) e dos Estados Unidos (4), países europeus (8) e da Ásia (6) enquanto, na América Latina, foram encontradas publicações do Brasil (1) e do Equador (1). **Conclusões.** Em relação ao acima exposto, os ensaios moleculares se destacam por sua alta sensibilidade e especificidade e são utilizados em qualquer estágio da doença. Os testes serológicos são recomendados como um complemento aos testes moleculares, bem como para o monitoramento de doenças, em vez de serem o único marcador de diagnóstico.

**Palavras-chave:** SARS-CoV2; diagnóstico molecular; diagnóstico sorológico; sensibilidade; especificidade

## INTRODUCCIÓN

A través del siglo XXI se han descrito diferentes brotes de Coronavirus. El primero en noviembre de 2002 en Guangdong- China, llamado Síndrome Respiratorio Agudo, causado por el Coronavirus (SARS-CoV), con un rango de mortalidad del 10%. En Jeddah, Arabia Saudita y Medio Oriente emerge un nuevo tipo de Coronavirus atribuyendo precisamente el nombre de Síndrome Respiratorio Agudo del Medio Oriente causado por (MERS-CoV) en enero de 2012 el cual mostró una tasa de mortalidad de 37% (1). Finalmente el actual coronavirus 2019-nCoV con características clínicas del mismo orden que los anteriores denominado Síndrome Respiratorio Agudo causado por el coronavirus tipo 2 (SARS-CoV-2) cuya primera detección fue en Wuhan, China en diciembre de 2019, causante de neumonía y oficialmente conocida como la COVID-19 según la Organización Mundial de la Salud (OMS) (2).

El nuevo coronavirus 2019-nCoV es el séptimo miembro de la familia de coronavirus que infectan a los humanos, su secuencia se obtuvo a partir de muestras de los primeros grupos de pacientes con neumonía de origen desconocido del Hospital Jinyintan de Wuhan. En este contexto se emplearon células epiteliales de vías respiratorias humanas; logrando clasificarlo en el subgénero sarbecovirus y subfamilia *Orthocoronavirinae* (3).

La PCR (Reacción en cadena de la Polimerasa) es una técnica que hace posible la amplificación del Ácido Desoxirribonucleico (ADN) además de la detección simultánea del producto de amplificación y la cuantificación del material genético en una muestra. La técnica fue creada por Kary Mullis, es un proceso cíclico que amplifica exponencialmente pequeñas cantidades de ADN, tras la separación a altas temperaturas, dos cadenas de ADN podrían copiarse utilizando una enzima de unión, a partir de oligonucleótidos cortos o cebadores (4-6). Dado que la PCR sólo

amplifica cadenas de ADN, y los coronavirus son virus de Ácido Ribonucleico (ARN) de una sola cadena en sentido positivo recubiertos por una estructura de glicoproteínas y lípidos, se realiza una variante de la PCR estándar: la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR). Para lo cual es necesario realizar la conversión del ARN monocatenario viral a ADN. En la RT-PCR, la muestra se añade a sondas que se unen únicamente a secuencias específicas del ADN retrotranscrito del virus y emiten fluorescencia y presenta en pantalla los resultados en tiempo real (7).

Los inmunoensayos incluyen algunas variantes, los de flujo lateral rápido, inmunoensayo de quimioluminiscencia automatizado y ELISA (Enzimoinmunoanálisis) que utilizan proteínas virales en dominios recombinantes de proteínas virales a las que se unen los anticuerpos humanos, en el caso que estén presentes en la sangre (8). Así para la determinación del virus en cuestión, se emplean proteínas de la nucleocápside (NP) de murciélago, pues éste comparte más del 90% de identidad de los aminoácidos con todos los SARS-CoV 2, así como anticuerpos monoclonales conjugado anti-IgG y para IgM se emplea IgM antihumana (9).

Las características del virus causante de SARS-CoV-2 desconocidas en sus inicios, hizo que el método diagnóstico se fundamentara en características clínicas, estudios radiológicos e incluso identificación de bacterias causantes de neumonía lo que retardó el tiempo entre la identificación del patógeno, su tratamiento e implementación de medidas de control.

Tras la implementación de plataformas diagnósticas aparecieron incongruencias entre el resultado de las pruebas con la

verdadera positividad o negatividad por lo que se requiere valorar el uso de los métodos de diagnóstico de laboratorio tanto moleculares como serológicas, caracterizar estas pruebas analizando la literatura científica actual que aborde la precisión diagnóstica y con ello determinar ventajas, usos y limitaciones y así aportar un sustento y apoyo informativo a la comunidad científica ecuatoriana.

## MÉTODO

Se eligieron artículos originales contentivos de datos para construir la pregunta PICO (**Paciente:** Pacientes con sintomatología de SARS-CoV2; **Intervención:** Diagnostico a través del método molecular (RT-PCR); **Comparación:** Diagnóstico por pruebas serológicas mediante la cuantificación de IgG e IgM; **Objeto variable:** Valoración la especificidad y sensibilidad de las pruebas) publicados entre 31 de diciembre de 2019 al 05 de marzo de 2021 tanto en el idioma español e inglés.

La búsqueda de la información se realizó a través de las bases científicas Scopus y Web of Science, eligiendo artículos originales indexados, empleando palabras clave y conectores booleanos para cada base de datos. (Ver Tabla 1).

Los criterios de elegibilidad comprendieron investigaciones en las que realizaron el diagnóstico del virus a pacientes hospitalizados con sintomatología de SARS-CoV2 a través de hisopado nasofaríngeo y otros T-PCR en tiempo real dirigido a genes específicos del virus; ensayos de diagnóstico por métodos serológicos tales como Enzimoinmunoanálisis (ELISA) o quimioluminiscencia dirigido a las inmunoglobulinas G y M u otras; todos los

ensayos deben evaluar tanto sensibilidad y especificidad, entre otros parámetros de importancia. Entre los criterios de exclusión están ensayos a pacientes ambulatorios en laboratorios de nivel básico, valoración a partir de valores obtenidos a través de base de datos estudios y que no evaluaban la sensibilidad

o especificidad. La selección de estudios se realizó por un solo revisor considerando una fase inicial de lectura de títulos y resúmenes, seguida de una fase de lectura a texto completo de las referencias potencialmente relevantes identificadas para su análisis y posterior correlación.

**Tabla 1.** Estrategias de búsqueda utilizada en las diferentes bases de datos.

Combinación de términos	Base de datos		Criterios de inclusión y fecha de búsqueda
	Scopus	Web Of Science	
TITLE-ABS-KEY (severe AND acute AND respiratory AND syndrome OR coronavirus 2019 AND molecular AND diagnosis AND serological AND diagnosis)	59		
TITLE-ABS-KEY (severe AND acute AND respiratory AND syndrome OR coronavirus 2019 AND molecular AND diagnosis AND serological AND diagnosis) AND (LIMIT TO ( DOCTYPE, "ar")) AND (LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD, "HUMAN"))	31		
(TS=(SARS COV 2 AND MOLECULAR DIAGNOSIS AND SENSITIVE) ) AND LANGUAGE: (English) AND DOCUMENT TYPES: (Article) Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, ESCI Timespan=2019-2021		30	
(TS=(SARS COV 2 AND SEROLOGICAL DIAGNOSIS AND SENSITIVE) ) AND LANGUAGE: (English) AND DOCUMENT TYPES: (Article) Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, ESCI Timespan=2019-2021		16	Año: 2019-2021 Tipo de documento: Artículos originales Palabras clave : Human Idioma: Inglés Fecha de búsqueda : 20 de Febrero de 2020 y 05 de Marzo de 2021
<b>TOTAL:</b>	<b>90</b>	<b>46</b>	

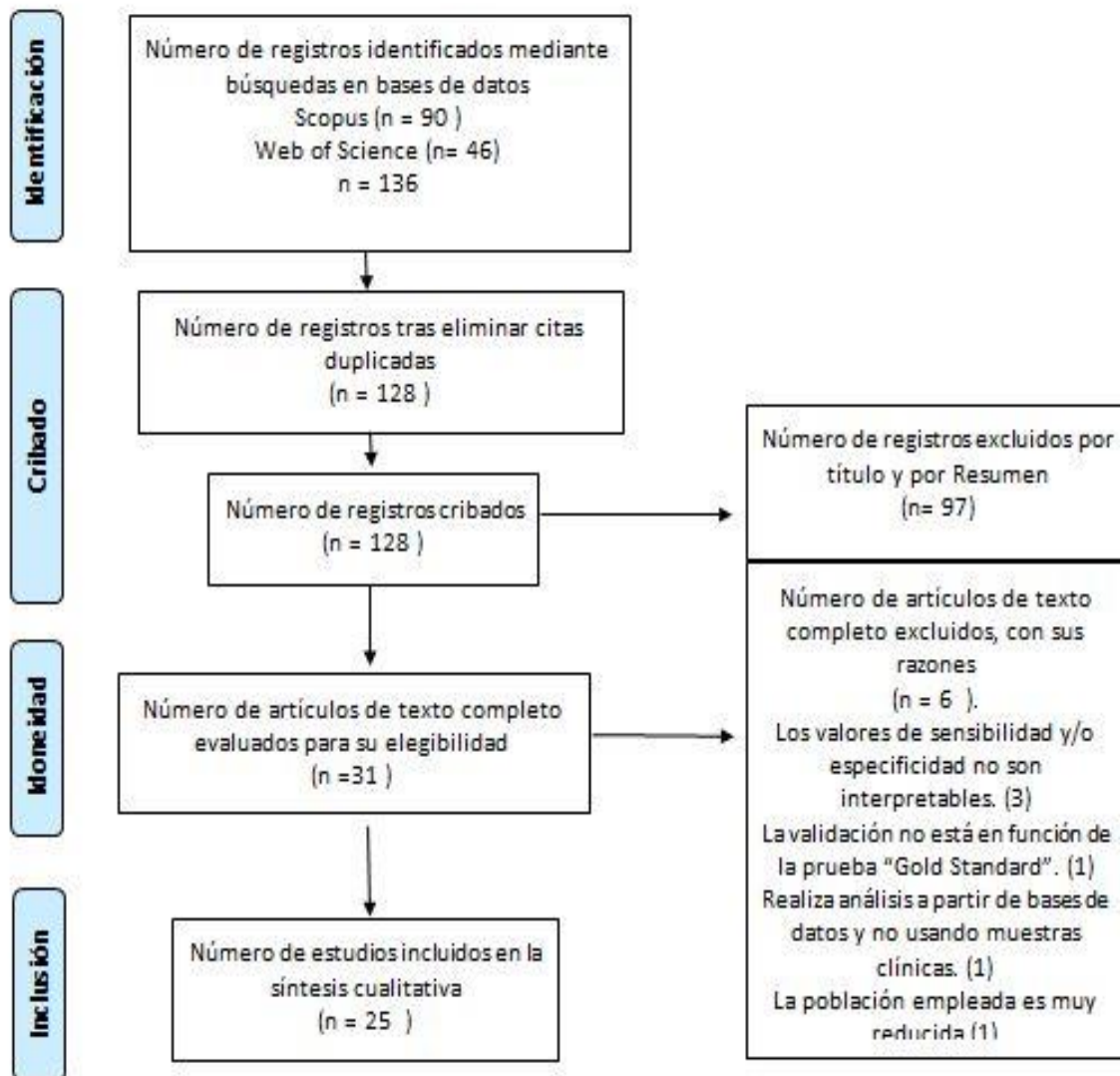
## RESULTADOS

**E**mpleando combinaciones de términos y operadores booleanos en la búsqueda general de la base de datos Scopus, se obtuvo 59 artículos, tras una búsqueda adicional se sumaron 31 artículos más, dando un total de 90 artículos; para facilitar la búsqueda en la plataforma Web of Science se realizó una búsqueda avanzada de la cual se obtuvo un total de 46 artículos. Siguiendo la metodología prisma a partir de 136 artículos se obtuvo 25 estudios aptos para la revisión completa. (Ver Figura 1).

El mayor número de publicaciones halladas provienen de China (5) y Estados Unidos (4), países de Europa (8) y Asia (6) en diferentes países como Italia, Reino Unido, Holanda, España, Korea, aportan también importantes estudios mientras que, en América Latina se encontraron

publicaciones procedentes de Brasil (1) y Ecuador (1).

Todos los estudios indican desarrollo y validación clínica de diferentes técnicas diagnósticas, estandarización de métodos, propuestas de nuevas metodologías diagnósticas entre ellas LAMP (Amplificación Isotérmica mediada por bucle de transcripción inversa), RT-PCR, variantes de la PCR como PCR anidada y RFLP (Técnica de Polimorfismos de longitud de fragmento de restricción) usando enzimas de restricción, así como validación de Kits comerciales o combinaciones de dos o más técnicas, presentando 25 estudios los valores de sensibilidad y especificidad, tipo de muestra empleada y genes blanco de detección; se describieron 17 elementos correspondientes al diagnóstico de SARS-CoV-2 por técnicas moleculares y 8 por técnicas serológicas. (Ver Tabla 2).



**Figura 1.** Diagrama de flujo de estrategia de búsqueda utilizada para la revisión de los métodos diagnósticos de SARS - CoV-2.

**Tabla 2.** Revisión de estudios sobre los métodos diagnósticos de SARS-CoV -2

No.	BASE DE DATOS	AÑO	REVISTA	TÍTULO	AUTOR	PAÍS
1	WEB OF SCIENCE	2020	Heliyon	A one-step, one-tube real-time RT-PCR based assay with an automated analysis for detection of SARS-CoV-2	Dharavath et ál.	INDIA
2	SCOPUS	2021	American Society for Clinical Pathology AJCP	A comparison of five SARS-CoV-2 molecular assays with clinical correlations	Procop, et ál.	USA
3	SCOPUS	2020	Nano BioMed ENG	A Rapid and high-sensitive real-time reverse transcription-polymerase chain reaction assay used for the detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	Chen et ál	CHINA
4	SCOPUS	2020	J Med Virology	A simple method for detection of a novel coronavirus (SARS-CoV-2) using one-step RT-PCR followed by restriction fragment length polymorphism	Son et ál	VIETMAN
5	WEB OF SCIENCE	2020	Clinica Chimica Acta	Clinical Performance of A Semi-Quantitative Assay for SARS-CoV2 IgG and SARS-CoV2 IgM Antibodies	Jung et ál	USA
6	WEB OF SCIENCE	2020	PLoS Pathog	Comparative assessment of multiple COVID-19 serological technologies supports continued evaluation of point-of-care lateral flow assays in hospital and community healthcare settings	Pickering et ál	London, UK
7	WEB OF SCIENCE	2020	Journal of Clinical Virology	Comparison of commercial lateral flow immunoassays and ELISA for SARSCoV-2 antibody detection	Serrano et ál	ESPAÑA

No.	BASE DE DATOS	AÑO	REVISTA	TÍTULO	AUTOR	PAÍS
8	SCOPUS	2020	Clinical Microbiology and Infection	Comparison of diagnostic accuracies of rapid serological tests and ELISA to molecular diagnostics in patients with suspected coronavirus disease 2019 presenting to the hospital	Ong et ál	HOLANDA
9	SCOPUS	2020	Journal of Clinical Virology	Contribution of VitaPCR SARS-CoV-2 to the emergency diagnosis of COVID-19	Fournier et ál	FRANCIA
10	SCOPUS	2020	BMC Infect Dis	Detecting SARS-CoV-2 at point of care: preliminary data comparing loop-mediated isothermal amplification (LAMP) to polymerase chain reaction (PCR)	Österdahl et ál	London, UK
11	SCOPUS	2020	American Society for Microbiology mSphere	Development and clinical application of a rapid and sensitive loop-mediated isothermal amplification test for SARS-CoV-2 infection	Hu et ál	CHINA
12	WEB OF SCIENCE	2021	J Clin Lab Anal	Development and clinical application of a rapid SARS-CoV-2 antibody test strip: A multi-center assessment across China	Liao et ál	CHINA
13	SCOPUS	2020	IJMS	Development and evaluation of novel and highly sensitive single-tube nested real-time rt-pcr assays for sars-cov-2 detection	Yip et ál	HONG KONG
14	WEB OF SCIENCE	2020	Emerging Microbes and Infections	Development of a reverse transcription-loop-mediated isothermal amplification as a rapid early-detection method for novel SARS-CoV-2	Baek et ál	KOREA



No.	BASE DE DATOS	AÑO	REVISTA	TÍTULO	AUTOR	PAÍS
15	SCOPUS	2020	Indian J Med Res	Development of indigenous IgG ELISA for the detection of anti-SARS-CoV-2 IgG	Sapkal et ál	INDIA
16	SCOPUS	2020	Journal of Clinical Virology	Evaluation of rapid diagnosis of novel coronavirus disease (COVID-19) using loop-mediated isothermal amplification	Kitagawa et ál	JAPON
17	WEB OF SCIENCE	2021	Journal of Clinical Microbiology	Highly Sensitive and Specific Multiplex Antibody Assays To Quantify Immunoglobulins M, A, and G against SARS-CoV-2 Antigens	Dobaño et ál	ESPAÑA
18	WEB OF SCIENCE	2020	Sociedad Brasileira de Microbiologia	Lower cost alternatives for molecular diagnosis of COVID-19: conventional RT-PCR and SYBR Green-based RT-qPCR	Dorlass et al.	BRAZIL
19	SCOPUS	2021	Journal of Molecular Diagnostics	Performance of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Real-Time RT-PCR Tests on Oral Rinses and Saliva Samples	Babady et al.	USA
20	SCOPUS	2020	Virology Journal	Poor sensitivity of "AccuPower SARS-CoV-2 real time RT-PCR kit (Bioneer, South Korea)"	Freire-Paspuel, B., Garcia-Bereguain, M.A.	ECUADOR
21	SCOPUS	2020	Journal of Clinical Virology	Rapid and sensitive detection of SARS-CoV-2 RNA using the Simplexa™ COVID-19 direct assay	Bordi et ál.	ITALIA
22	SCOPUS	2020	Clinical Microbiology and Infection	Rapid and visual detection of 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) by a reverse transcription loop-mediated isothermal amplification assay	Yan et ál.	CHINA

No.	BASE DE DATOS	AÑO	REVISTA	TÍTULO	AUTOR	PAÍS
23	SCOPUS	2020	Nat Biomed Eng	Rapid lateral flow immunoassay for the fluorescence detection of SARS-CoV-2 RNA	Wang et ál.	CHINA
24	SCOPUS	2020	Clinica Chimica Acta	SARS-CoV-2 infection serology validation of different methods: usefulness of IgA in the early phase of infection.	Pieri et ál.	ITALIA
25	SCOPUS	2020	Journal of Clinical Virology	Validation and verification of the Abbott RealTime SARS-CoV-2 assay analytical and clinical performance	Degli-Angeli et ál	USA

### Diagnóstico molecular de SARS-CoV-2

La RT-PCR (Reacción en cadena de la polimerasa con retro transcripción). Es el método considerado como estándar de oro "Gold standard" para la detección del SARS-CoV-2, permite detectar el virus tras la aparición de la enfermedad y entre pacientes con síntomas desde leves hasta graves (10). Es eficiente, aunque costosa y poco asequible, de ahí la variabilidad y adecuación de la prueba diagnóstica en busca de disminución de costos, mejora del rendimiento y obtención de resultados en menor tiempo.

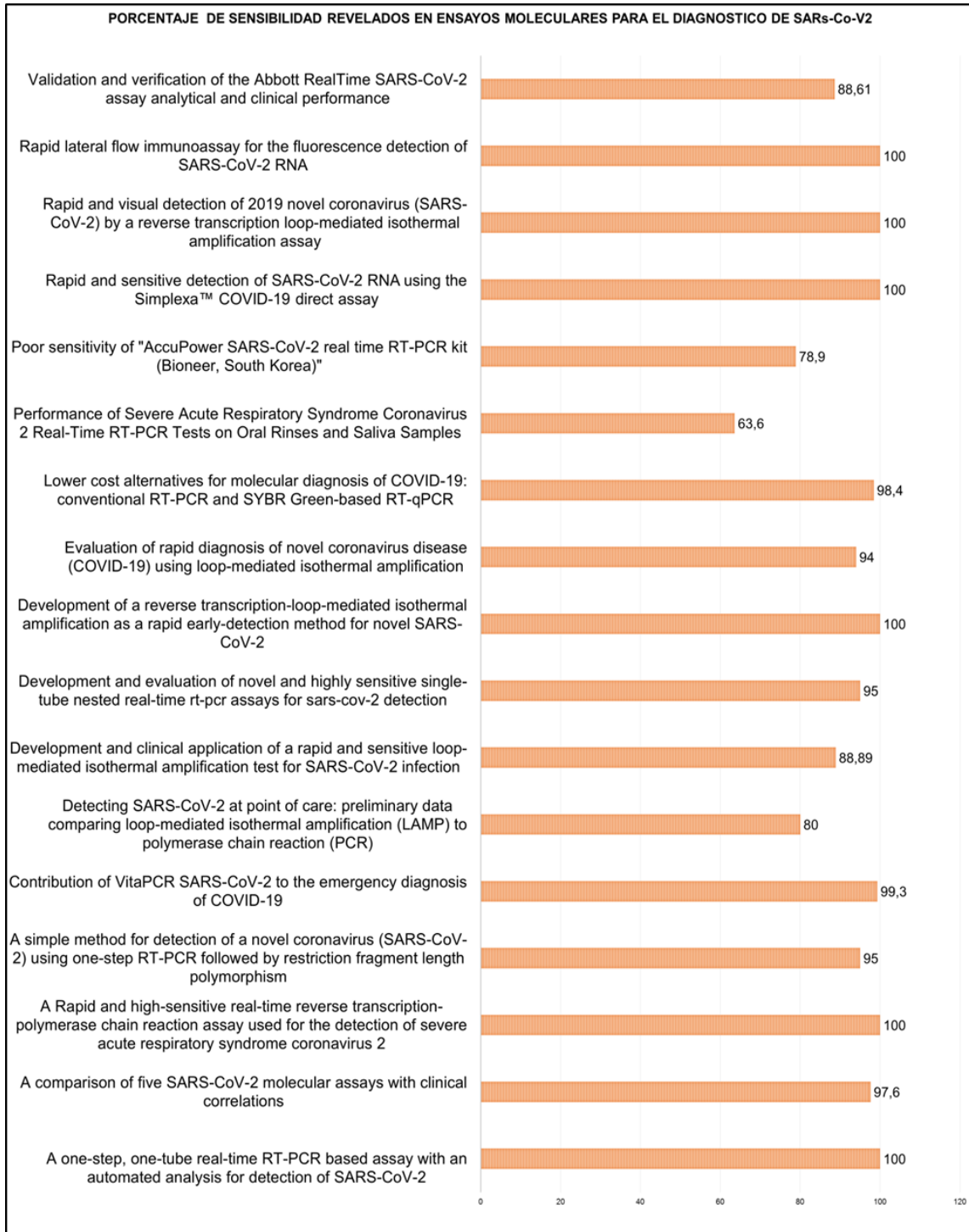
Emplear RT-PCR convencional con uso de reactivos como el Syber Green puede abaratar costos así lo concluye Dorlass et al., (11) reflejando adecuados valores de sensibilidad y especificidad aunque ofreciendo resultados en mayor tiempo. Una alternativa confiable es la NESTED RT-PCR (PCR anidada), ensayada por Yip et al., (12) pues muestra un aumento en la sensibilidad y especificidad al compararla con la RT-PCR no anidada y además se puede emplear diferentes especímenes como saliva en lugar del hisopado nasofaríngeo. Por otra parte, Son et al., (13) hizo uso de la RFLP-PCR, usando enzimas de restricción lo que

permite diferenciar entre SARS-CoV y SARS-CoV-2, de gran importancia por la alta similitud del genoma entre los miembros de la familia *Coronaviridae*.

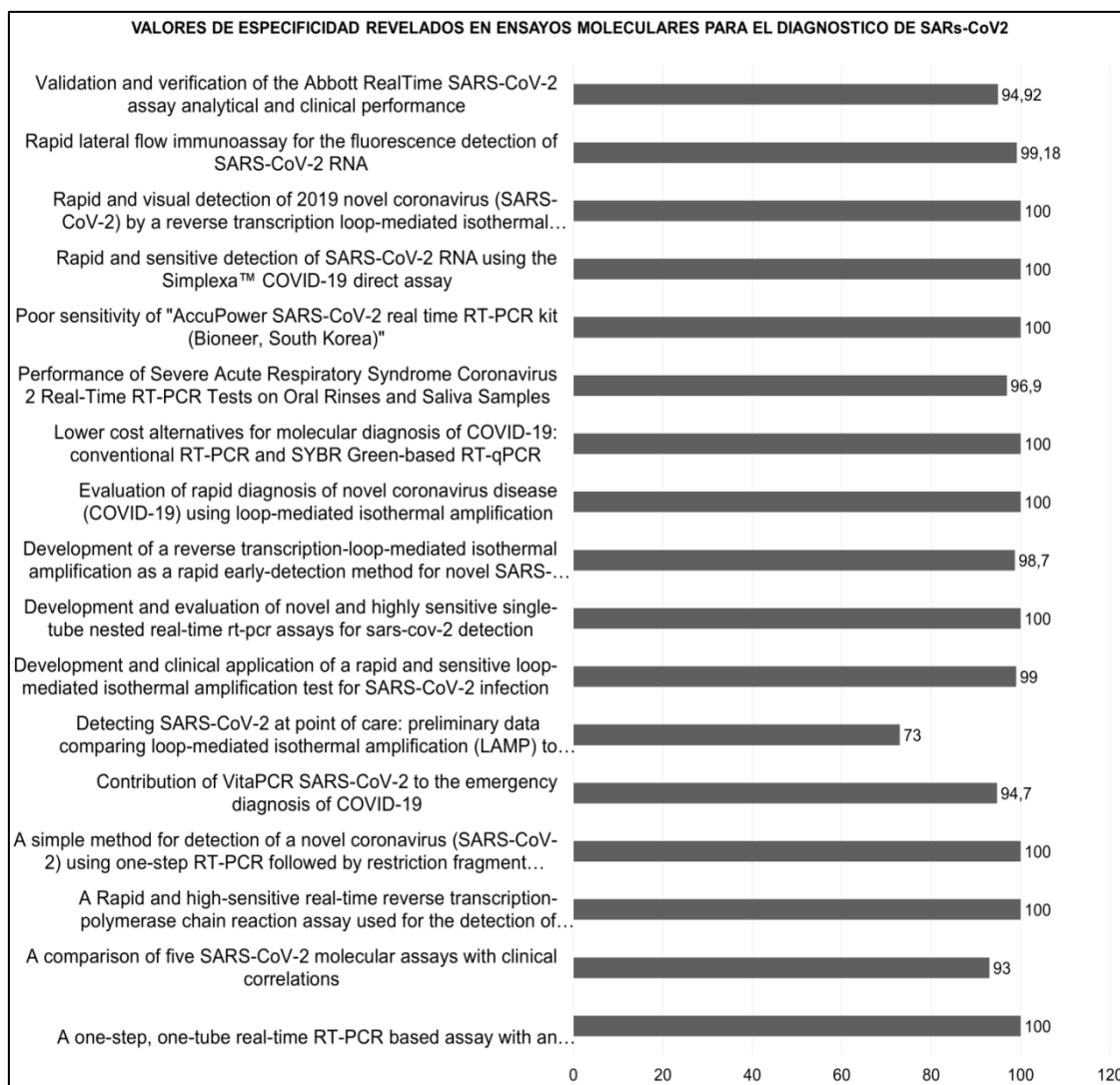
La PCR multiplex es una técnica que mejora la especificidad de detección, puede ser empleada en el ambiente intrahospitalario pues como indica el autor para detectar confecciones lo cual puede ser útil en épocas de incidencia de afecciones respiratorias (14). La técnica LAMP es una técnica de amplificación de ácidos nucleicos que emplea una combinación de dos o más conjuntos de cebadores. El ensayo de Dharavath et ál., (15) emplea un cebador dirigido al gen N y otros dos cebadores, uno dirigido a una región no superpuesta del gen N y otro dirigido al gen ORF-1ab. Los autores que aplicaron y validaron el ensayo la defienden como una técnica rápida que da resultados de 30 a 60 minutos (16) sensible y sencilla, recomendada para manejar en pacientes asintomáticos (17) así como en un abundante número de muestras, dirigido al diagnóstico en el punto de atención (POCT) (18,19), así como en el seguimiento a pacientes sospechosos, contactos cercanos y grupos de alto riesgo (20).

Finalmente, cinco ensayos validaron el rendimiento de kits que usan metodología RT-PCR (21-23). La sensibilidad y

especificidad de los métodos diagnósticos moleculares se indican en la Figura 2 y Figura 3.



**Figura 2.** Sensibilidad en los ensayos moleculares. Se indica el ensayo molecular junto a su valor de Sensibilidad en porcentaje (%); Dos estudios RT-PCR muestran valores entre el 60 y 70%.



**Figura 3.** Especificidad en los ensayos moleculares. Se indica el ensayo molecular junto a su valor de Especificidad en porcentaje (%).

### Diagnóstico serológico

Los estudios para la determinación y cuantificación de anticuerpos a través de técnicas serológicas se encontraron en menor proporción, en 8 de los 25 artículos revisados; los autores emplearon esta metodología dada la necesidad de procesos que revelen resultados en menor tiempo y empleando muestras menos invasivas y menos dolorosas, sin embargo al no existir el “Gold estándar” se debió comparar con ensayos internos, así lo hizo Pickering et al., (24). Por su parte, Sapkal et al., considerando la microneutralización del

virus como un método de referencia para los ensayos serológicos desarrolló un ELISA (Enzimoimmunoanálisis de adsorción) para la detección de IgG en suero o plasma empleando el antígeno del virus, revelando un importante rendimiento de sensibilidad y especificidad, además de ser recomendado para una valoración rápida en individuos expuestos como trabajadores de la salud o de la industria (25). Fue además el único de los ensayos en indicar valores pronósticos positivos y valores pronósticos negativos.

Entre las técnicas más empleadas y validadas por los autores se encuentra el ELISA, que tras su estandarización (26) se recomendó su uso tanto en la forma manual como semiautomática; 6 estudios validaron clínicamente la técnica sola o comparada con otras metodologías entre

ellas electroquimioluminiscencia (ECLIA) quimioluminiscencia indirecta (CLIA) donde resultaron siempre con un mejor rendimiento (27). Los valores de sensibilidad y especificidad se indican en la Tabla 3.

**Tabla 3.** Sensibilidad y especificidad para ensayos serológicos. S= Sensibilidad; E= Especificidad; Cada estudio muestra valores de S y E heterogéneos e independientes del blanco de detección y de la técnica, solo uno de los ensayos valoró la detección de IgE, recomendada únicamente en fases iniciales de la infección.

Título del artículo	S	E	S	E	S	E	S	E
	Ig G		Ig M		Ig A		Anticuerpos totales	
Clinical Performance of A Semi-Quantitative Assay for SARS-CoV2 IgG and SARS-CoV2 IgM Antibodies	94,7	100	97,4	100				
Comparative assessment of multiple COVID-19 serological technologies supports continued evaluation of point-of-care lateral flow assays in hospital and community healthcare settings	95	100	95	100				
Comparison of commercial lateral flow immunoassays and ELISA for SARSCoV-2 antibody detection	81,5	100			93,1	81,2		
Comparison of commercial lateral flow immunoassays and ELISA for SARSCoV-2 antibody detection							60	64
Development and clinical application of a rapid SARS-CoV-2 antibody test strip: A multi-center assessment across China							92,9	98,7
Development of indigenous IgG ELISA for the detection of anti-SARS-CoV-2 IgG	92,37	97,9						

Título del artículo	S	E	S	E	S	E	S	E
	Ig G		Ig M		Ig A		Anticuerpos totales	
Highly Sensitive and Specific Multiplex Antibody Assays To Quantify Immunoglobulins M, A, and G against SARS-CoV-2 Antigens							95,78	100
SARS-CoV-2 infection serology validation of different methods: usefulness of IgA in the early phase of infection.							99	100

Liao et al., desarrolló un ensayo de inmunocromatografía con base en oro coloidal que resalta por su rapidez en obtención de resultados, aunque no diferencia entre inmunoglobulinas, pero podrá emplearse en el monitoreo constante a personas con exposición perenne al virus como es el caso del personal médico (28). Ensayos cuantitativos basados en matriz de suspensión cuantitativa (qSAT) fue también una alternativa empleada por Dobaño et al., mostrando incluso mejor rendimiento y en menor tiempo que los ensayos ELISA (29).

### Espécimen para diagnóstico molecular y serológico

Todos los estudios de diagnóstico molecular emplearon hisopado nasofaríngeo como muestra de análisis, 6 hicieron dos combinaciones de hisopado nasofaríngeo con esputo, hisopado nasal y lavado bronco alveolar respectivamente, mientras que 3 estudios apuntaron a mayores combinaciones como hisopado nasofaríngeo con frotis de garganta, saliva y enjuagues orales. Ver figura 3.

La práctica invasiva de toma de muestra a través del hisopado nasofaríngeo se podrá reemplazar por el uso de saliva con el kit empleado por Babady et al. Pues el índice de

detección del virus fue igual al comparar estos dos tipos de muestras; no así usando enjuagues orales, ya que el mismo estudio revelo un bajo rendimiento del mismo (30). El kit Simplexa™ COVID-19 Direct, permite usar lavado bronco alveolar recomendado a pacientes con afección del tracto respiratorio inferior (22).

### Genes y proteínas virales blanco de detección

El diagnóstico molecular se basa en la detección de zonas altamente conservadas del genoma viral, que tras su secuenciación permitió diseñar sondas y cebadores específicos que apuntan a la complementariedad del virus y su detección. Ver Figura 4. El ensayo de Chen et al. demuestra que la especificidad mejora al usar tres blancos de detección en comparación de uno solo (31). Por otra parte, entre los ensayos serológicos, de los ocho estudios uno no especifica el blanco de detección, mientras que otro usa antígeno viral, 1 estudio empleó solo un blanco de detección, la glicoproteína N, los demás emplearon combinaciones de los componentes proteicos del virus, Ver Figura 5.

AUTOR	MUESTRA										GEN DE DETECCIÓN			COMBINACIÓN						
	HISOPADO NASOFARINGEO	ESPUTO	HISOPADO NASAL	ASPIRADO NASOFARINGEO	FROTIS DE GARGANTA	SALIVA	HISOPADO OROFARINGEO	ENJUAGUE ORAL	LAVADO BRONCO ALVEOLAR	N	ORF 1AB	S	N / RDRP	E+RdRp	ORF ab+S	N/ORF AB/ E	E/RDRP	NYE	RdRp/N/E	
Dharavath Et ál..	■									■										
Procop Et ál..			■											■						
Chen Et ál..	■															■				
Son Et ál..	■																■			
Fournier Et ál..	■																	■		
Österdahl, Et ál..	■		■								■									
Hu Et ál..	■	■										■								
Yip Et ál..	■			■							■									
Baek et ál..	■										■									
Kitagawa, Et ál..	■		■								■									
Dorlass, et ál..	■		■																■	
Babady Et ál..	■					■					■									
Freire-Paspuel Et ál..	■																■			
Bordi Et ál..	■		■														■			
Wang Et ál..	■	■																		
Yan Et ál..	■													■						
Degli-Angeli Et ál..	■												■		■					

**Figura 4.** Tipo de muestra y blanco de detección en ensayos moleculares. La coloración azul y verde intensa representa el uso de una sola muestra o un solo gen respectivamente; las coloraciones tenues indican combinaciones. Los 17 estudios emplearon ya sea la detección de un solo gen o combinaciones, entre éstos: gen ORF 1ab (open reading frame, marco de lectura abierta), gen RdRp (RNA polimerasa dependiente de ARN) gen N (nucleocápside), y gen E (envoltura). 11 de los estudios revisados hizo combinación de dos y hasta tres genes; 6 estudios emplearon un solo gen.

AUTOR	MUESTRA			PROTEINA VIRAL DE DETECCIÓN					COMBINACIÓN		
	SUERO O PLASMA	SUERO	PLASMA	GLUCOPROTEINA S (SPIKE)	PROTEÍNA N (NUCLEOCAPSIDE)	RBD (Receptor Binding Domain)	M (GLUCOPROTEINA TRANSMEMBRANA)	OTRAS	S/N	S/N/RBD	S/N/M
Jung, Et ál..	■								■		
Pickering, Et ál..		■								■	
Serrano, Et ál..		■		■							
Ong Et ál..			■					■ NO ESPECIFICA			
Liao Et ál..	■								■		
Sapkal Et ál..	■							■ ANTIGENO VIRAL			
Dobaño, ET..AL			■								■
Pieri Et ál..		■							■		

**Figura 5.** Tipo de muestra y blanco de detección en ensayos serológicos. Los 8 estudios serológicos emplearon muestras de sangre, 3 de ellos usaron suero y plasma sin mostrar variación en los resultados, por lo que no se consideraría un factor decisivo al momento de escoger una prueba de detección, no así en las pruebas moleculares. Dos estudios apuntaron a la detección de la glicoproteína spike (S) y de la envoltura (E), otros adicionaron la detección del receptor de unión RBD más la glicoproteína transmembrana (M). Todos los estudios apuntaron a la detección de IgM, IgG, o Ig A según el protocolo o etapa de la enfermedad..



## Pruebas de reacción cruzada

En el proceso de desarrollar un diagnóstico a través de técnicas moleculares o serológicas se requiere estricta atención para evitar contaminantes de otros virus de las vías respiratorias, así como de virus de la misma familia Coronaviridae, pues serían los principales causantes de una falsa reactividad, solo dos de los 25 ensayos no realizó pruebas de reacción cruzada frente a otros virus lo que disminuiría la validez de los valores de rendimiento que notificaron, así se indica en la validación de la sensibilidad del kit "AccuPower SARS-CoV-2 real time RT-PCR (Bionner, South Korea) que no usa genes de controles negativos (32); también lo hace la prueba serológica desarrollada por Yunbao et al., (33) que no especifica en ningún punto de su estudio valores de especificidad o uso de controles negativos.

## DISCUSIÓN

La identificación temprana de casos COVID-19 ayudó en primera instancia a establecer medidas de control, aislamiento, y tratamiento oportuno, la detección de anticuerpos de pacientes afectados por el virus y su cuantificación permite emplear el suero como medida de tratamiento de emergencia mientras se llevaba el proceso de desarrollo de vacuna y tratamiento farmacológico, además, la aparición abrupta y desconocida del virus y la variabilidad de síntomas no permitió hacer un diagnóstico clínico, siendo el diagnóstico de laboratorio la herramienta pilar para el manejo de la pandemia. En este punto de la enfermedad su valor no pierde significado, continuará siendo una herramienta importante pues tras el

proceso de vacunación puede monitorearse la inmunidad alcanzada.

La identificación del virus empleando cebadores dirigidos a varias regiones del virus es la clave en las pruebas moleculares, Chen et al., (31) en donde se usó una combinación de hasta tres genes dianas que a pesar de no indicar el porqué de estas combinaciones podría relacionarse con el perfeccionamiento del diseño de cebadores pudiendo emplearse cualquiera de ellos por la confiabilidad que mostraron sus resultados de sensibilidad y especificidad; de la misma forma el bajo rendimiento de las pruebas puede deberse a fallas en el diseño del primer empleado.

Los protocolos moleculares han sido desarrollados en laboratorios independientes y aunque se encuentran bajo la aprobación de entidades reguladoras por la emergencia, estos no han demostrado un rendimiento adecuado, el estudio llevado por Procop et al., (23) en el que compara cinco kits, todos avalados por la FDA (Food and Drug Administration), el Kit ID Now COVID-19 (Abbott) mostro el más bajo rendimiento en términos de sensibilidad y especificidad por lo que tendrá un menor desempeño en muestras con carga viral baja. Aunque Yan et al., (22) realizó la validación del mismo kit mostrando un buen rendimiento la población de estudio fue solo de 30 individuos. Bordi et al., sugiere que debería haber una mayor ordenación antes de liberar al mercado kits con bajo sensibilidad por debajo del 70% como es el caso del kit AccuPower SARS-CoV-2 real time RT-PCR kit (Bioneer, South Korea) (32).

Además de la convencional RT-PCR la técnica más nombrada y con mayor cantidad de ensayos es la amplificación de ácidos nucleicos por LAMP, recomendada

para su uso en un futuro en lugares de alta afluencia de público como farmacias, aeropuertos, centros de atención alejados, es decir en el punto de atención; sin embargo, debido a las mutaciones que pueden generarse en los genes diana de detección, la precisión del ensayo podría verse afectado.

El diagnóstico a través de técnicas moleculares puede ser realizado en cualquier etapa de la enfermedad (23), no así en las pruebas serológicas de las cuales se probaron en grupos de pacientes y su rendimiento fue según los días de la aparición de los síntomas, así como de acuerdo a los días de afección (34).

Las validaciones de técnicas serológicas por su parte mostraron resultados bastante heterogéneos, de ahí la importancia de emplearlas sólo de acuerdo a la etapa de la enfermedad. Así para la determinación de cada inmunoglobulina (M, G, A) es necesario conocer el estadio de la enfermedad del individuo, así lo demostraron los estudios revisados pues todos emplearon grupos de pacientes clasificados por día de afección.

## CONCLUSIÓN

**E**n el análisis expuesto, se encontró una mayor cantidad de ensayos con un importante contenido sobre la validación y especificación de ensayos moleculares, mostrando adecuados valores de sensibilidad y especificidad. Las pruebas moleculares pueden ser usadas en varios especímenes biológicos como el hisopado nasofaríngeo, pero además en esputo, hisopado nasal y oro faríngeo, frotis de saliva, lavado bronco alveolar y enjuagues bucales lo que reducirían las molestias en el paciente al momento de la toma de muestra. Los valores elevados

especificidad son producto del uso de genes diana dirigidos a zonas altamente específicas del virus.

Las pruebas moleculares pueden ser aplicada en cualquier etapa de la enfermedad, y aun que requiere equipamiento y/o reactivos especiales, pueden usarse tanto en el ambiente intrahospitalario como en el punto de atención.

Por su parte, existe una minoría en ensayos de validación de técnicas serológicas las cuales revelaron valores de sensibilidad menores al 90%. La falta de una prueba Gold estándar, impide que sean utilizadas como único método de diagnóstico. Los valores de especificidad mostraron un rendimiento apropiado. Así también, el tipo de muestra necesaria para su aplicación es fácil de obtenerla y segura para el laboratorista encargado.

Por su parte, las entidades diagnósticas deberán reconocer el uso combinado tanto de pruebas moleculares y complementarlas con las serológicas de acuerdo a la información proporcionada por el paciente en relación al tiempo de infección o contacto cercano con un caso positivo.

Finalmente al momento de escoger una u otra técnica será necesario verificar además de su regulación, la validación clínica pues esto garantizará el uso de la misma.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *The Lancet*. 2020;395(10223):470-3. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673620301859>
2. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of

- probable bat origin. *Nature*.2020;579(7798):270-3. <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2012-7>
3. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*.2020;382(8):727-33. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>
4. Chu DKW, Pan Y, Cheng SMS, Hui KPY, Krishnan P, Liu Y, et al. Molecular Diagnosis of a Novel Coronavirus (2019-nCoV) Causing an Outbreak of Pneumonia. *Clin Chem*. 2020; 1(1):1/7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7108203/>
5. Somerville LK, Mala Ratnamohan V, Dwyer DE, Kok J. Molecular diagnosis of respiratory viruses. *Pathology (Phila)*. 2015;47(3):243-9. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0031302516301313>
6. Navarro Marí J, Pérez-Ruiz M. Virus respiratorios: viejos y nuevos virus. Revisión de métodos diagnósticos. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 2007;25:60-5. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213005X07757518>
7. Carranza LAS, Santacruz FEM, Villegas JAC. La PCR como prueba para confirmar casos vigentes de COVID-19. *RECIMUNDO*.2020;4(2):64-74. <http://www.recimundo.com/index.php/es/article/view/824>
8. Vigliotti B. *Manual\_Metodos\_Inmunologicos\_completo\_web.pdf*. [http://www.kerwa.ucr.ac.cr/bitstream/handle/10669/9244/2007\\_Manual\\_Metodos\\_Inmunologicos\\_completo\\_web.pdf?sequence=1&isAllowed=y](http://www.kerwa.ucr.ac.cr/bitstream/handle/10669/9244/2007_Manual_Metodos_Inmunologicos_completo_web.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
9. Imai K, Tabata S, Ikeda M, Noguchi S, Kitagawa Y, Matuoka M, et al. Clinical evaluation of an immunochromatographic IgM/IgG antibody assay and chest computed tomography for the diagnosis of COVID-19. *medRxiv*. 2020;2020.04.22.20075564. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.22.20075564v1>
10. Wang D, He S, Wang X, Yan Y, Liu J, Wu S, et al. Rapid lateral flow immunoassay for the fluorescence detection of SARS-CoV-2 RNA. *Nat Biomed Eng*.2020;4(12):1150-8. <http://www.nature.com/articles/s41551-020-00655-z>
11. Dorlass EG, Monteiro CO, Viana AO, Soares CP, Machado RRG, Thomazelli LM, et al. Lower cost alternatives for molecular diagnosis of COVID-19: conventional RT-PCR and SYBR Green-based RT-qPCR. *Braz J Microbiol*. 2020;51(3):1117-23. <http://link.springer.com/10.1007/s42770-020-00347-5>
12. Yip CC-Y, Sridhar S, Leung K-H, Ng AC-K, Chan K-H, Chan JF-W, et al. Development and Evaluation of Novel and Highly Sensitive Single-Tube Nested Real-Time RT-PCR Assays for SARS-CoV-2 Detection. *Int J Mol Sci*.2020;21(16):5674. <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/16/5674>
13. Son HA, Hang DTT, Thuan ND, Quyen LTB, Thuong LTH, Nga VT, et al. A simple method for detection of a novel coronavirus (SARS-CoV-2) using one-step RT-PCR followed by restriction fragment length polymorphism. *J Med Virol*.2020;92(11):2839-46. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.26171>
14. Creager HM, Cabrera B, Schnaubelt A, Cox JL, Cushman-Vokoun AM, Shakir SM, et al. Clinical evaluation of the BioFire® Respiratory Panel 2.1 and detection of SARS-CoV-2. *J Clin Virol*.2020;129:104538. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1386653220302808>
15. Dharavath B, Yadav N, Desai S, Sunder R, Mishra R, Ketkar M, et al. A one-step, one-tube real-time RT-PCR based assay with an automated analysis for detection of SARS-CoV-2. *Heliyon*.2020;6(7):e04405. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2405844020312494>

- 16.** Österdahl MF, Lee KA, Lochlainn MN, Wilson S, Douthwaite S, Horsfall R, et al. Detecting SARS-CoV-2 at point of care: preliminary data comparing loop-mediated isothermal amplification (LAMP) to polymerase chain reaction (PCR). *BMC Infect Dis.*2020;20(1):783.  
<https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-020-05484-8>
- 17.** Liao M, Yan J, Wang X, Qian H, Wang C, Xu D, et al. Development and clinical application of a rapid SARS-CoV-2 antibody test strip: A multi-center assessment across China. *J Clin Lab Anal* .2021;35(1).  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcla.23619>
- 18.** Baek YH, Um J, Antigua KJC, Park J-H, Kim Y, Oh S, et al. Development of a reverse transcription-loop-mediated isothermal amplification as a rapid early-detection method for novel SARS-CoV-2. *Emerg Microbes Infect* .2020;9(1):998-1007. Disponible en:  
<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/22221751.2020.1756698>
- 19.** Österdahl MF, Lee KA, Lochlainn MN, Wilson S, Douthwaite S, Horsfall R, et al. Detecting SARS-CoV-2 at point of care: preliminary data comparing loop-mediated isothermal amplification (LAMP) to polymerase chain reaction (PCR). *BMC Infect Dis.*2020.  
<https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-020-05484-8>
- 20.** Yan C, Cui J, Huang L, Du B, Chen L, Xue G, et al. Rapid and visual detection of 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) by a reverse transcription loop-mediated isothermal amplification assay. *Clin Microbiol Infect.*2020;26(6):773-9.  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X20301865>
- 21.** Fournier P-E, Zandotti C, Ninove L, Prudent E, Colson P, Gazin C, et al. Contribution of VitaPCR SARS-CoV-2 to the emergency diagnosis of COVID-19. *J Clin Virol.*2020;133:104682.  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1386653220304248>
- 22.** Degli-Angeli E, Dragavon J, Huang M-L, Lucic D, Cloherty G, Jerome KR, et al. Validation and verification of the Abbott RealTime SARS-CoV-2 assay analytical and clinical performance. *J Clin Virol.*2020;129:104474.  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S138665322030216X>
- 23.** Procop GW, Brock JE, Reineks EZ, Shrestha NK, Demkowicz R, Cook E, et al. A comparison of five SARS-CoV-2 molecular assays with clinical correlations. *Am J Clin Pathol.* 2021;155(1):69-78.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7665304/>
- 24.** Pickering S, Betancor G, Galão RP, Merrick B, Signell AW, Wilson HD, et al. Comparative assessment of multiple COVID-19 serological technologies supports continued evaluation of point-of-care lateral flow assays in hospital and community healthcare settings. Fouchier RAM, editor. *PLOS Pathog.*2020;16(9):e1008817.  
<https://dx.plos.org/10.1371/journal.ppat.1008817>
- 25.** Sapkal G, Shete-Aich A, Jain R, Yadav PD, Sarkale P, Lakra R, et al. Development of indigenous IgG ELISA for the detection of anti-SARS-CoV-2 IgG. *Indian J Med Res.*2020;151(5):444-9.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7530443/>
- 26.** Klumpp-Thomas C, Kalish H, Drew M, Hunsberger S, Snead K, Fay MP, et al. Standardization of ELISA protocols for serosurveys of the SARS-CoV-2 pandemic using clinical and at-home blood sampling. *Nat Commun.*2021;12(1):113.  
<http://www.nature.com/articles/s41467-020-20383-x>
- 27.** Serrano MM, Rodríguez DN, Palop NT, Arenas RO, Córdoba MM, Mochón MDO, et al. Comparison of commercial lateral flow immunoassays and ELISA for SARS-CoV-2 antibody detection. *J Clin Virol.*2020;129:104529.  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1386653220302717>

28. Hu X, Deng Q, Li J, Chen J, Wang Z, Zhang X, et al. Development and Clinical Application of a Rapid and Sensitive Loop-Mediated Isothermal Amplification Test for SARS-CoV-2 Infection. *Spiropoulou CF*, editor. *mSphere*.2020;5(4):e00808-20, /msphere/5/4/mSphere808-20.atom. <https://msphere.asm.org/content/5/4/e00808-20>
29. Dobaño C, Vidal M, Santano R, Jiménez A, Chi J, Barrios D, et al. Highly Sensitive and Specific Multiplex Antibody Assays To Quantify Immunoglobulins M, A, and G against SARS-CoV-2 Antigens. *J Clin Microbiol*. 2021;59(2):16. <https://jcm.asm.org/content/jcm/59/2/e01731-20.full.pdf>
30. Babady NE, McMillen T, Jani K, Viale A, Robilotti EV, Aslam A, et al. Performance of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Real-Time RT-PCR Tests on Oral Rinses and Saliva Samples. *J Mol Diagn*. 2021;23(1):3-9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7670901/pdf/main.pdf>
31. Chen X, Xu Y, Tian J, Li X, Liang H, Gao A, et al. A Rapid and High-Sensitive Real-Time Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction Assay Used for the Detection of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *Nano Biomed Eng*.2020;12(4):311-5. <http://nanobe.org/Data/View/667?type=10Orapid>
32. Freire-Paspuel B, Garcia-Bereguain MA. Poor sensitivity of «AccuPower SARS-CoV-2 real time RT-PCR kit (Bioneer, South Korea)». *Virology J* [Internet].2020;17(1):178. Disponible en: <https://virologyj.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12985-020-01445-4>
33. Pan Y, Li X, Yang G, Fan J, Tang Y, Zhao J, et al. Serological immunochromatographic approach in diagnosis with SARS-CoV-2 infected COVID-19 patients. *J Infect*.2020;81(1):e28-32. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163445320301754>
34. Ong DSY, de Man SJ, Lindeboom FA, Koeleman JGM. Comparison of diagnostic accuracies of rapid serological tests and ELISA to molecular diagnostics in patients with suspected coronavirus disease 2019 presenting to the hospital. *Clin Microbiol Infect* .2020;26(8):1094.e7-1094.e10.<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X20303050>

**Conflicto de intereses.** Los autores declaran que no existe conflicto de intereses para la publicación del presente artículo.

**Financiamiento.** Autofinanciamiento

**Agradecimiento.** No declaran