



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE BIOFARMACIA

**DIAGNÓSTICO DE SARS-COV-2 MEDIANTE LA PRUEBA DE
PCR-RT E HISOPADO ANTÍGENO.**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE QUÍMICOS FARMACEUTAS**

AUTORES: MARCO IVÁN ILLESCAS QUEZADA,

JAIME EDUARDO ROMERO ZHININ

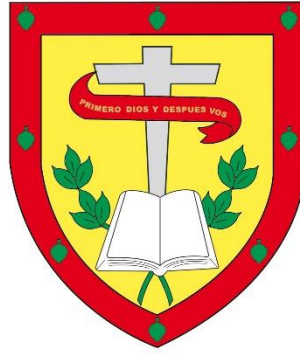
DIRECTORA: QF. MÓNICA SUSANA FLORES GARCÍA MSC.

CUENCA – ECUADOR

AÑO

2022

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE BIOFARMACIA

DIAGNÓSTICO DE SARS-COV-2 MEDIANTE LA PRUEBA DE PCR-
RT E HISOPADO ANTÍGENO.

TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE QUÍMICOS FARMACEUTAS

AUTORES: MARCO IVÁN ILLESCAS QUEZADA,

JAIME EDUARDO ROMERO ZHININ

DIRECTORA: QF. MÓNICA SUSANA FLORES GARCÍA MSc.

CUENCA - ECUADOR

AÑO

2022

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



Declaratoria de Autoría y Responsabilidad

Marco Iván Illescas Quezada portador de la cédula de ciudadanía N° **0104564943**. Declaro ser el autor de la obra: **“DIAGNÓSTICO DE SARS-COV-2 MEDIANTE LA PRUEBA DE PCR-RT E HISOPADO ANTÍGENO.”**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, **04 de Julio de 2022**

Marco Iván Illescas Quezada

C.I. 0104564943



Declaratoria de Autoría y Responsabilidad

Jaime Eduardo Romero Zhinin portador de la cédula de ciudadanía N° **0302800495**. Declaro ser el autor de la obra: “**DIAGNÓSTICO DE SARS-COV-2 MEDIANTE LA PRUEBA DE PCR-RT E HISOPADO ANTÍGENO.**”, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, **04 de Julio de 2022**

Jaime Eduardo Romero Zhinin

C.I. 0302800495

CERTIFICACIÓN:

Certifico que el presente trabajo de titulación denominado “**DIAGNÓSTICO DE SARS-COV-2 MEDIANTE LA PRUEBA DE PCR-RT E HISOPADO ANTÍGENO**”, realizado por **MARCO IVÁN ILLESCAS QUEZADA Y JAIME EDUARDO ROMERO ZHININ**, ha sido revisado y orientado durante su ejecución bajo el asesoramiento permanente de mi persona en calidad de Tutora, por lo que certifico que el presente documento, fue desarrollado siguiendo los parámetros del método científico, se sujeta a las normas éticas de investigación, por lo que está expedito para su sustentación.

Cuenca, 27 de junio de 2022



Firma

Q.F MONICA FLORES GARCIA, MSc.

RESUMEN

Introducción: La PCR-RT (reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa), es considerada una prueba de diagnóstico para la detección del virus SARS-CoV-2 debido a que permite identificar el material genético del virus presente en los pacientes, motivo por el cual se ha convertido en la prueba estándar de oro debido a su alta sensibilidad y especificidad; por otro lado la prueba de hisopado antigénico específica es considerada como método de detección cualitativa directa del antígeno de la proteína de la nucleocápside del SARS-CoV-2, usando muestras obtenidas a través de hisopos nasales y nasofaríngeos, para posteriormente realizar un método de flujo lateral mediante inmunocromatografía rápida.

Objetivo: Explicar el diagnóstico de SARS-CoV-2 mediante las pruebas de PCR-RT e hisopado antigénico.

Metodología: De tipo documental, mediante revisión bibliográfica, basada en publicaciones de artículos científicos relacionados con el tema de estudio, entre los años 2019 a 2022.

Resultados: La PCR-RT al analizar directamente el material genético del virus sigue siendo la prueba con el nivel alto de sensibilidad y especificidad en el diagnóstico del SARS-CoV-2, pero su uso es muy limitado por su alto costo y su tiempo de procesamiento. Sin embargo, la prueba de hisopado antigénico presenta también una gran sensibilidad y especificidad en detección del SARS-CoV-2 debido a que es un método de detección cualitativa directa del antígeno de la proteína de la nucleocápside del SARS-CoV-2.

Palabras clave: SARS, PCR, COVID-19, antígeno.

ABSTRACT

Introduction: PCR-RT (reverse transcriptase polymerase chain reaction) is considered a diagnostic test for detecting the SARS-CoV-2 virus as it allows to identify of genetic information of the virus in patients, which is why it has become the standard gold test due to its high sensitivity and specificity; on the other hand, the antigen-specific swab test is considered a direct qualitative detection method of SARS-CoV-2 nucleocapsid protein antigen, by using samples collected through nasal and nasopharyngeal swabs, to subsequently performed a lateral flow method by rapid immunochromatography.

Objective: Explain the diagnosis of SARS-CoV-2 using PCR-RT and antigen swab tests.

Methodology: Documentary type, through a bibliographical review, based on scientific article publications related to the topic under study between 2019 and 2022.

Results: RT-PCR directly analyzes the genetic information of the virus and therefore provides the highest level of sensitivity and specificity in the diagnosis of SARS-CoV-2, but its use is very limited due to its high cost and time of processing. However, the antigen swab test also has high sensitivity and specificity in detecting SARS-CoV-2 because it is a method of direct qualitative detection of the SARS-CoV-2 nucleocapsid protein antigen.

Keywords: SARS, PCR, COVID-19, antigen.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
I.1.- PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN.	4
Importancia de la solución del problema	7
Aporte - Novedad	8
Beneficios	8
Beneficiarios directos e Indirectos	9
I.2.1.- PREGUNTA CIENTÍFICA:	9
I. 3.- OBJETIVOS	9
I.3.1 Objetivo General:	9
I.3.2 Objetivos Específicos:	9
Criterios de inclusión:	12
Criterios de exclusión:	12
II.2.- Métodos, técnicas e instrumentos de investigación o recolección de datos:	13
II.3.- Factibilidad recursos y tiempo	13
II.4.- Aspectos éticos:	13
III.2 GENERALIDADES DEL SINDROME RESPIRATORIO AGUDO SEVERO	17
V.1 Prueba directa PCR-RT	33
V.1.1 Características de la técnica de PCR-RT en el diagnóstico de SARS COV-2.	34
V.1.2 PROCEDIMIENTO	36
V.1.3 Interpretación de resultados	37

V.1.4 Ventajas del PCR	38
V.1.5 Desventajas del PCR	38
V.2.1 Características de la técnica de hisopado antigéno en el diagnóstico de SARS-COV-2.	39
V.2.2 Procedimiento	40
V.2.3 Interpretación de resultados	40
V.2.4 Ventajas del hisopado antigéno	40
V.2.6 Similitudes entre ambos test	41
VI.1.- CONCLUSIONES	46
VI.2.- RECOMENDACIONES	47
BIBLIOGRAFÍA	48

DEDICATORIA.

Y aquí estoy terminando una promesa que hice
hace más de 10 años, me tardé mucho, pero hoy la cumpliré del todo
Este proyecto me lo dedico a mí, a todo lo que soy, con mis errores y virtudes, va
por mí, por levantarme todos los días y ver en que proyecto más me meto.

Va por mí, por no saber decir que no (siendo esto bueno y muy malo a veces)

Va por mí, por mi tan cuestionado sentido del humor y debilidad, va por mí, por
ese Marco de 18 años que escuchaba a sus amigos “no lo vas a lograr, eres
descuidado, pobre, ¡tienes hija trabaja...!, la universidad solo funciona para la
gente dispuesta a eso”. Y aquí estoy.

Va por mí, por mi lucha como padre y que muchas veces por mi hija acepto cosas
que no debería aceptar. Va por mí. Va por mis múltiples personalidades, una peor
que la otra.

¡Perdón si sueno egocéntrico, pero nunca me he dedicado nada!

MARCO

DEDICATORIA.

Mi trabajo de titulación va dedicado principalmente a Dios, por brindarme la fuerza necesaria y la oportunidad de vivir junto a una familia asombrosa, mis hijos y mi esposa, que siempre están conmigo en las buenas y malas, guiándome y proporcionándome la fortaleza para continuar.

Con amor y cariño a la memoria de mi abuelito Manuel Jesús Zhinin Zhinin, por estar siempre conmigo acompañándome en los momentos más importantes y duros de mi vida, fue mi gran ejemplo y modelo a seguir, la persona que ha estado conmigo en todo momento, el ser que más se preocupaba por mí, me enseñó muchas cosas vitales para la vida y me encamino por el buen sendero, y aunque ya no este físicamente conmigo, Dios lo tiene en su santa gloria, sus enseñanzas siempre se quedarán guardadas en el fondo de mi corazón. Gracias abuelito por confiar en mí, ahora es un ángel en mi vida, sé que se encuentra muy orgulloso de su nieto y desde donde está me bendice.

Y de manera especial a mi hermano Luis Romero, por brindarme su apoyo de diversas maneras, ya que, sin él no lo habría logrado.

JAIME.

AGRADECIMIENTO:

Entonces esto no termina aquí, tengo que ser recíproco con todo lo que me dan, porque en esta vida tenemos que dar para recibir. Yo personalmente tengo un padre que, pobremente sin poder muchas veces me lo dió todo, y aún lo sigue haciendo, y gracias a él es que me mantengo aquí, agradecido con ellos porque en mejores manos no pude haber nacido. Siguiendo los consejos de mi madre, que siempre pisara fino. Aquí me encuentro, logrando una meta larga y complicada, en fin, gracias a cada persona que supo apoyarme y creyó en mi en este largo proceso.

Honor, lealtad y respeto, esa es la clave

MARCO.

AGRADECIMIENTO:

Primeramente, doy gracias a Dios y a la Virgencita de Guadalupe por haberme acompañado a lo largo de mi carrera y por darme la sabiduría y la fuerza para lograr mi objetivo.

También agradezco de manera sincera al B.Q.F. Cesar Pinos, propietario de laboratorio MEGALAB, por permitirme ingresar a su laboratorio, y de esta manera iniciar mi futuro profesional en esta área, de igual manera mis mas grandes agradecimientos al Q.F. Cristian Tigre por confiar en mí, por brindarme sus conocimientos y por haber sido muy paciente, y ser esa persona que con su experiencia en laboratorio me brindo su apoyo al momento que ingrese a laboratorios MEGALAB, fue un gran maestro en mi proceso de formación profesional.

También agradezco al Q.F. Stalin Lucero, propietario de laboratorio LAB-CENTER, por brindarme su apoyo y otorgarme la confianza de su laboratorio, quien me enseñó a ser cada día una mejor persona, agradezco el aliento, la motivación y la orientación que me ha brindado para desarrollar todas mis habilidades.

Y para finalizar agradezco de una manera especial a mi asesora de tesis. la Q.F. Mónica Flores, que me proporcionó la oportunidad de utilizar sus conocimientos y habilidades científicas para la culminación de mi trabajo de titulación.

JAIME

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por COVID-19 denominado síndrome respiratorio agudo severo (SARS-COV-2), se originó en Wuhan, China en diciembre del 2019, causada por un nuevo virus que pertenece a la familia Coronaviridae, siendo este un tipo de coronavirus de ARN de sentido positivo no segmentado con envoltura. La Organización Mundial de la Salud (OMS) dio a conocer por primera vez de este nuevo virus el 31 de diciembre de 2019, considerando las estadísticas en los centros de salud reportados en Wuhan, a un grupo de casos de 'neumonía viral'. Desde su descubrimiento en diciembre de 2019, el nuevo coronavirus se ha extendido a 185 países, afectando a más de seis millones de personas y causando más de 300.000 muertes, a medida que se propaga rápidamente por todo el mundo.

La actual pandemia por este nuevo coronavirus, ha generado una gran amenaza para la salud pública. Por otro lado, el tratamiento es limitado debido a la falta de medicamentos específicos con fuerte evidencia de efectividad para combatir la infección por SARS-CoV-2. Es por esta razón que las instituciones de salud a nivel mundial recomiendan que el método más efectivo para evitar la propagación es la prevención y la aplicación correcta de las medidas de bioseguridad (1).

Actualmente se han desarrollado una serie de pruebas para el diagnóstico de COVID-19, identificadas en dos grupos, pruebas directas e indirectas; siendo la primera, la prueba de PCR-RT (reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa) que debido a su alta sensibilidad y especificidad mediante su método de biología molecular, se considera como la más factible al momento de aplicarla en pacientes, incluso si estos presentan pocos días de contacto con el virus o a su vez si son asintomáticos.

Sin embargo, la presencia de las nuevas variantes ha provocado el desarrollo de una prueba que ayude al diagnóstico de COVID-19 de una manera más rápida, como es la prueba de hisopado antigénico específica, la cual se basa en un método de inmunocromatografía rápida, por otro lado se ha considerado que la sensibilidad y especificidad que esta brinda en relación a la PCR-RT, superan un porcentaje del

90%, obteniendo dichos valores luego de estudios comparativos entre pacientes confirmados con la prueba biomolecular, obviamente dependiendo de la casa comercial los porcentajes tienden a variar pero esto no descarta de que es una prueba altamente confiable al momento de obtener un resultado oportuno (1).

CAPÍTULO I
PLANTEAMIENTO TEÓRICO.

I.1.- PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN.

El síndrome respiratorio agudo severo coronavirus-2 (SARS-CoV-2) es un virus de ARN monocatenario, el cual se considera como una cepa de coronavirus humano que nunca antes ha sido detectada por la comunidad científica, la misma que fue descubierta originalmente en Wuhan - China, en diciembre de 2019 y denominado como COVID-19 por el Comité Internacional de Clasificación de Virus y Enfermedades. Se trata de un virus altamente contagioso cuyo síntoma principal es la neumonía grave y se ha propagado rápidamente por todo el mundo desde su descubrimiento.

La OMS ha designado la pandemia de COVID-19 como una emergencia de salud pública. Esta situación ha generado varios desafíos de salud para el diagnóstico de COVID-19, el más destacado es el uso correcto y la interpretación de las pruebas de diagnóstico disponibles en diversos entornos clínicos (2,3).

Las pruebas diagnósticas para detectar el SARS-CoV-2 desarrolladas desde el inicio de la pandemia siguen evolucionando, debido a la gran variedad de mutaciones que este virus ha desarrollado. A partir del primer caso positivo confirmado en Ecuador el 29 de febrero de 2020 hasta la actualidad el Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública (INSPI) ha procesado 2.470.170 muestras para PCR-RT COVID-19 siendo confirmadas 732.038. Al considerar la situación epidemiológica en el Azuay se reportan 34.605 casos positivos. Por otra parte desde el primer caso en diciembre 2019 en China, la estructura del virus ha desarrollado una serie de cambios en su estructura, generando de esta manera un cambio en el tiempo específico para poder realizarse una prueba determinada, es decir el tiempo de incubación ha variado rotundamente con la aplicación de vacunas y las mutaciones virales mencionadas anteriormente (4,5).

La prueba capaz de medir el material genético del virus, PCR-RT, se ha convertido en la prueba “estándar de oro” para el diagnóstico y guía en la toma de decisiones clínicas. PCR-RT, es el método recomendado en los primeros días posteriores a la

infección en muestras extraídas de esputo, secreción traqueal, lavado bronco alveolar o secreción nasofaríngea. Sin embargo, la utilización de técnicas para la detección de pacientes positivos asintomáticos también es un aspecto clave para controlar la infección de SARS-CoV-2 ; para lo cual se están utilizando los métodos de detección directa e indirecta (6).

Por otro lado, las pruebas de antígeno son un método de detección cualitativa *in vitro* del antígeno SARS-CoV-2 , el cual consta de un ensayo de flujo lateral usado para la detección cualitativa directa del antígeno de la proteína de la nucleocápside del SARS-CoV-2 en muestras de hisopos nasofaríngeos y nasales. Los diferentes métodos de diagnóstico clínico que hasta la actualidad se han utilizado en la detección de la enfermedad, ha generado una gran controversia y discusión en cuanto a las especificaciones que cada prueba tiene para la detección de COVID-19. Considerando de esta manera la necesidad de conocer las características de la prueba de PCR-RT e hisopado antígeno, utilizadas en el diagnóstico de SARS-CoV-2 (6).

Problema de investigación:

Con la aparición de las nuevas variantes del SARS-CoV-2 , todas las sociedades científicas y grandes fabricantes pusieron sus miradas en ver la forma idónea y precisa de detectar la infección tras las mutaciones que ha generado este virus, por tal motivo los especialistas en la salud y los laboratorios se han visto en la problemática de seleccionar una prueba altamente sensible y específica que genere resultados rápidos, confiables y oportunos, teniendo en cuenta que en el mercado existen gran cantidad de pruebas disponibles, especialmente cuando se trata de determinar si la prueba proporciona o no un resultado confiable (6).

Dado que los síntomas clínicos de una enfermedad por COVID 19, son variados, el diagnóstico en laboratorio es de gran importancia. Actualmente existen en el mercado diferentes tipos de pruebas para determinar si el paciente se infectó o no

con coronavirus. Para este fin, se ofrecen dos métodos de detección, directos e indirectos.

En Ecuador, actualmente la disponibilidad de pruebas de diagnóstico es muy variada en costos, calidad, sensibilidad y especificidad. La mayoría de profesionales de la salud en nuestro país, recomiendan como prueba principal la PCR-RT ya que, esta prueba detecta al virus en los primeros días de infección, debido a su alta especificidad y sensibilidad, y como segunda opción recomienda la prueba de hisopado antigénico específico tomando en cuenta su costo, su rapidez y su veracidad (6).

Finalmente, se hace evidente la necesidad de determinar si la segunda opción de test que recomiendan los profesionales de la salud, presenta las mismas características de especificidad y sensibilidad frente a la prueba PCR-RT.

I.2.- JUSTIFICACIÓN

El SARS-CoV-2 se propaga rápidamente de forma comunitaria, a nivel regional e internacional, en donde el número de casos y muertes aumenta exponencialmente. El 30 de enero de 2020, el director general de la OMS declaró una emergencia sanitaria de conformidad con el Reglamento Sanitario Internacional (2005). El primer caso en las Américas se confirmó en los Estados Unidos de Norteamérica el 20 de enero de 2020, Brasil también notificó su primer caso en América Latina y el Caribe el 26 de febrero de 2020. Desde entonces COVID-19 se ha propagado ampliamente en 54 países y territorios de la región de las Américas (7).

Se deben implementar métodos de diagnóstico confiables para confirmar un posible contagio viral por COVID-19, a su vez que también pueda ayudar a diagnosticar de una manera oportuna y lograr reducir la posibilidad de falsos negativos que pueden propagar la enfermedad.

Es indispensable tener en consideración pruebas diagnósticas para COVID-19, que nos generen resultados confiables y verídicos, y de esta manera descartar un resultado positivo o negativo para esta infección viral. El estudio se justifica por dar

a conocer dos importantes métodos de diagnóstico para el virus SARS-CoV-2 , teniendo en cuenta el cuadro clínico del paciente y el método de recolección de las muestras (8).

Dentro de los principales ensayos utilizados para la detección de COVID-19, la PCR-RT presenta una gran sensibilidad y especificidad al momento de detectar un paciente positivo debido a que el tiempo para realizarla no depende directamente de que el paciente presente un síntoma, siendo así que se puede aplicar pocos días posteriores de entrar en contacto con el virus, es por esta razón que se considera como una prueba de gran utilidad diagnóstica (9).

Dado que los hisopos nasofaríngeos u orofaríngeos son los materiales utilizados para la recolección de la muestra, provocaron el desarrollo de pruebas de diagnósticas rápidas y de bajo costo, como el caso de la prueba antígeno que ha generado favoritismo por su rapidez y eficacia para la detección de una persona contagiada o no (10).

La sintomatología es un punto fundamental al momento de seleccionar uno de los dos métodos de hisopado nasofaríngeo, debido a que las mutaciones que se han desarrollado a lo largo de esta pandemia, tienden a presentar diferente tiempo de incubación viral en los pacientes. Es por eso que los especialistas de la salud han recomendado que la prueba de antígenos por hisopado es factible realizarla en un tiempo de hasta tres días posterior a presentar sintomatología o de 6 a 7 después de un contacto con un paciente positivo, a diferencia de la PCR-RT COVID-19, cuya efectividad se da desde el segundo día de haber estado en contacto con un paciente positivo (11).

Importancia de la solución del problema

Con la aparición del SARS-CoV-2, las principales industrias se han fijado el objetivo de encontrar métodos de diagnóstico confiables y eficientes para determinar la infección viral. La importancia de cada test utilizado para el diagnóstico de COVID-19, se basa en sus características, con la finalidad de confirmar o descartar la

enfermedad. Por lo anterior, se hace necesario este tipo de estudios con el fin de conocer mediante revisión bibliográfica las características de la prueba de PCR-RT e hisopado antigénico en el diagnóstico de SARS-CoV-2 y determinar el tipo de prueba necesaria y efectiva para cada paciente, las cuales son imprescindibles para reducir la mortalidad y retener la propagación de la enfermedad (6,7).

Aporte - Novedad

Los resultados derivados del presente estudio representan un aporte teórico que permite continuar con futuros estudios. Se considera novedoso debido a que, por la recopilación de estudios de campo, se realice un análisis que sistematiza conocimientos de las pruebas de PCR-RT e hisopado antigénico usadas para el diagnóstico del virus SARS-CoV-2, lo cual contribuye en el aporte de información sintetizada y veraz a las instituciones encargadas de vigilancia sanitaria y para la salud de la población (1).

Beneficios

COVID-19 es una enfermedad causada por un nuevo virus SARS-CoV-2 de la familia de los coronavirus que se está propagando rápidamente por todo el mundo. Las técnicas de diagnóstico para la infección juegan un papel importante en la prevención y tratamiento de la enfermedad. Por lo tanto, es importante comprender las características de las pruebas de detección de hisopado antigénico y PCR-RT para SARS-CoV-2 y con ello establecer normativas rápidas y eficaces para el control, prevención, vigilancia de enfermedades (1).

El virus del SARS-CoV-2, ha generado la capacidad de propagarse de forma rápida a nivel mundial luego de su primera aparición en 2019. Las técnicas de diagnóstico de la infección son de gran importancia para analizar los datos epidemiológicos, por ello es necesario tener un adecuado conocimiento de las características del método de hisopado antigénico y PCR-RT para la detección de SARS-CoV-2 y con ello la implementación de medidas rápidas y efectivas de vigilancia, prevención y control de la enfermedad.

Beneficiarios directos e Indirectos

El estudio tiene como beneficiarios indirectos a los profesionales del área de salud, así como, a los estudiantes que deseen ampliar sus conocimientos sobre los métodos de diagnóstico para COVID-19, específicamente mediante las pruebas PCR-RT e hisopado antigénico (1).

Dentro de los beneficiarios directos, se destaca a los autores de la presente investigación, cuyo resultado final permitirá obtener el crédito académico que se requiere para la obtención del título de Químicos Farmaceutas.

I.2.1.- PREGUNTA CIENTÍFICA:

- ¿Se considera a la prueba PCR-RT, como la más sensible y específica, en comparación con la prueba de antigénico al momento de determinar el SARS-CoV-2 ?

I. 3.- OBJETIVOS

I.3.1 Objetivo General:

- Explicar el diagnóstico de SARS-CoV-2 mediante las pruebas de PCR-RT e hisopado antigénico.

I.3.2 Objetivos Específicos:

- Describir las características de la técnica de PCR-RT en el diagnóstico de SARS-CoV-2 .
- Describir las características de la técnica de hisopado antigénico en el diagnóstico de SARS-CoV-2 .

- Comparar las diferentes características que presentan cada una de las pruebas: PCR-RT e hisopado antigénico en el diagnóstico de SARS-CoV-2.

CAPÍTULO II

METODOLOGÍA

II.1.- DISEÑO DE INVESTIGACIÓN.

Tipo de investigación

El tipo de investigación utilizada fue de tipo documental, mediante revisión bibliográfica basada en publicaciones de artículos de investigación relacionada al diagnóstico de SARS-CoV-2 mediante las pruebas de hisopado antígeno y PCR-RT.

Universo de estudio, tratamiento muestral y muestra

La recolección de la información se realizará utilizando bases de datos científicas como: PubMed, Scopus, ScieLO, Redalyc, Google Académico, Web of Science, Springer, Taylor & Francis, biblioteca virtual de la Universidad Católica de Cuenca.

Se han aceptado los artículos más relevantes publicados en los últimos años sobre el tema de estudio.

Se incluyeron tanto artículos en español como en inglés que hayan sido publicados durante el período 2019-2021.

Criterios de inclusión:

- ✓ Artículos publicados durante el período 2019-2022.
- ✓ Artículos originales y meta-análisis en español e inglés.
- ✓ Artículos originales de origen nacional e internacional.

Criterios de exclusión:

- ✓ Artículos publicados fuera del período de estudio.

II.2.- Métodos, técnicas e instrumentos de investigación o recolección de datos:

Para la búsqueda se utilizaron palabras clave como: Covid-19; Antígeno; SARS; PCR; Antigen. Así también palabras en español e inglés con la asociación de buscadores booleanos como: SARS; Covid-19; Coronaviridae.

Se analizó 65 artículos más relevantes, para su posterior empleo en la investigación. Los estudios seleccionados fueron almacenados en el gestor bibliográfico Zotero, mismo que se empleó para la correspondiente citación bibliografía en normativa Vancouver.

II.3.- Factibilidad recursos y tiempo

Para esta investigación se tomó en cuenta los recursos físicos e intelectuales que se emplearon para el desarrollo de acuerdo a los insumos, materiales, investigaciones bibliográficas en bases científicas o revistas, los gastos necesarios fueron solventados por el autor.

En relación al tiempo empleado, este se cumplió de acuerdo al cronograma que plantea el docente tutor de esta investigación cumpliendo así con los objetivos planteados.

II.4.- Aspectos éticos:

El presente trabajo es una investigación con metodología de revisión bibliográfica, que no incurre en contradicciones bioéticas; sin embargo, se respeta a la autoría de los artículos investigados para dar un buen uso de los mismos evitando plagio, respetando la veracidad de los datos revisados para obtener respuestas a la investigación establecida, trabajando en conjunto con el docente tutor.

CAPÍTULO III

III.1 ANTECEDENTES

Un estudio realizado por Duran et al., en el año 2021 en Costa Rica, analizaron 246 muestras respiratorias de pacientes que tenían sospecha de contagio por SARS-CoV-2, demostrando, que un porcentaje del 44% de los pacientes (109 muestras) resultaron positivas mediante la prueba de PCR-RT. El 56% restante (137 muestras) fueron aplicadas la técnica de hisopado antígeno, de las cuales 116 resultaron positivas, las restantes fueron negativas (12).

El siguiente estudio realizado por Delgado et al., en el año 2020 en Cuba, sobre la detección de SARS-CoV-2 mediante PCR-RT, demostró que, de 17.368 muestras de exudados nasofaríngeos los 417 pacientes fueron positivos, de los cuales 395 se recuperaron. Cabe destacar que, 132 muestras positivas procedían de pacientes asintomáticos durante la toma de muestra, superando el promedio de Japón que, de 3.700 muestras tomadas, el 50% de los pacientes positivos fueron asintomáticos (13).

Otro estudio en Hong Kong realizado por la Autoridad del Laboratorio de Salud Pública en el año 2020, analizó a 12 pacientes con infección confirmada por COVID-19; se recolectaron muestras de saliva de cada paciente y luego se analizaron por PCR-RT y cultivo viral, demostrando que la prueba usada para determinar el material genético del virus es la más factible al momento de descartar un posible contagio, a diferencia de otros métodos de diagnóstico ya sean cualitativos o cuantitativos (14).

Otro estudio realizado por To et al., en el año 2020 en Wuhan, analizaron 23 muestras de saliva de pacientes diagnosticados con muestras nasofaríngeas mediante PCR-RT, obteniendo como resultado que la sensibilidad de las muestras en saliva fue del 87% (20 pacientes positivos) y el 13% restante fueron negativos. Luego procedieron al análisis de 33 muestras de pacientes sanos, mediante la prueba de PCR-RT, las cuales todas resultaron negativas para el virus (15).

Un estudio realizado por Ai et al., en el año 2020 en Wuhan China, se basó en la utilización de pruebas tomografía computarizada repetidas, seguidas de PCR-RT a

un total de 1.014 pacientes con COVID-19. En las cuales se estudió los resultados de PCR-RT (negativo a positivo, positivo a negativo, respectivamente), de igual manera se estudiaron las tomografías computarizadas del tórax de cada paciente, el resultado final del estudio estableció los siguientes valores: el 59% dieron positivos mediante el examen de PCR-RT, un 88% presento resultado positivo mediante el método de tomografía computarizada de tórax (16).

El estudio realizado por el Hospital Central de Xiangtan en el año 2020, se basó en el análisis de los tiempos de conversión de los ácidos nucleicos del SARS-CoV-2 en diversas muestras que fueron obtenidas de pacientes con resultados positivos de COVID-19 y fueron sometidos a PCR-RT. La tasa de conversión de ácido nucleico salival positivo fue del 78,1%. (17).

Un estudio realizado por García A, Guzmán C., en el hospital la caleta en el año 2021 en la ciudad de Perú, sobre la eficacia en el diagnóstico del SARS-CoV-2, demostraron que un total de 200 especímenes por test de antígeno, dando como resultados positivos un 44% en 88 pacientes y la posibilidad negativa tuvo como resultado el 56% en 112 pacientes. La totalidad de muestras presentaron sintomatología clínica de los pacientes, entre la primera semana de probabilidad de contagio, permitiéndoles observar de esta manera la posibilidad de que los resultados positivos fueran menor a los negativos.

Adicionalmente las mismas muestras fueron analizadas mediante la técnica de PCR-RT, de los cuales el 63% fueron resultados positivos y la tasa de resultados negativos fue del 38%, debido a que la PCR puede detectar el material genético del virus, por lo que está claro que la probabilidad de un resultado positivo es mayor que la probabilidad de un resultado negativo (18).

En otro estudio realizado por Contreras C., por medio de la revista reactiva en el año 2021 en la ciudad de Quito, sobre la sensibilidad de prueba Antígeno-COVID-19 Lanson Biotechnology, se analizaron 80 muestras de hisopado nasofaríngeo, las cuales fueron tomadas en un tiempo determinado y su confirmación fue mediante PCR-RT, dando como resultado un total de 40 muestras positivas confirmadas por este método, generando así una sensibilidad del 97% en este caso.

De la misma manera un total de 40 muestras negativas fueron confirmadas por PCR-RT, en donde la especificidad de este caso fue del 92%, lo que indica que la prueba es capaz de detectar pacientes sanos (19).

Hasta la fecha, el Instituto Nacional De Investigación En Salud Pública (INSPI) ha recolectado 2'470.170 muestras para PCR-RT COVID 19, de las cuales 732,038 han sido confirmadas por prueba de PCR. Este índice se actualiza diariamente y proporciona el número total de muestras tomadas por laboratorios autorizados en Ecuador para la prueba de PCR-RT.

III.2 GENERALIDADES DEL SINDROME RESPIRATORIO AGUDO SEVERO

III.2.1 HISTORIA

Desde 1960 hasta la fecha se han logrado identificar cuatro tipos de coronavirus humanos. (HCoV-NL63; HCoVHKU1; HCoV-229E; HCoV-OC43), se transmiten de persona a persona y se caracterizan por una infección leve del tracto respiratorio superior. Al igual que otros virus, los coronavirus son capaces de causar enfermedades zoonóticas mediante la mutación de virus animales, y los cambios en sus sitios de actividad y entrada son críticos para la colonización de las células humanas (20).

El primer coronavirus denominado SARS en el año 2002, se lo ha considerar como el primero en esta especie de virus; el cual ha generado la capacidad de mutar e infectar a humanos mediante una zoonosis entre mamíferos (murciélagos-humanos). Entre los años 2002 a 2004, infectó a más de 8.000 personas en un total de 37 países, generando una tasa de mortalidad del 10%, siendo así que desde el año 2004 se han dejado de reportar casos por esta variante. Hasta la fecha, el virus ha logrado infectar a 27 países con un aproximado de 2.500 personas, provocando una mayor tasa de mortalidad en toda la familia perteneciente a los coronavirus (20).

A finales del año 2019, se emitió información relevante sobre un grupo de personas infectadas por el virus SARS en Wuhan, China, por motivos desconocidos. Se

identificó un nuevo coronavirus, más tarde denominado SARS-CoV-2, en líquido de lavado bronco alveolar. (21).

Como era de esperar, la tasa de evolución de este virus emergente es cada vez más rápida y el nuevo patógeno humano no tiene inmunidad. Fue identificado a fines de diciembre, se declaró emergencia internacional el 30 de enero y posteriormente como pandemia de COVID-19 el 11 de marzo de 2020 (22).

III.2.2 SINDROME RESPIRATORIO AGUDO SEVERO

La enfermedad causada por el virus SARS-COV-2, denominado síndrome respiratorio agudo severo, se originó en Wuhan, China en diciembre del 2019, causada por un nuevo virus de la familia de los Coronaviridae. Este virus, cuya dimensión oscila entre 60-140 nm, es considerado como β coronavirus de RNA de sentido positivo sin divisiones en su envoltura. Se agrupan en cuatro géneros, *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Deltacoronavirus* y *Gamacoronavirus*, y solo algunos de los dos primeros se describen como causantes de enfermedades respiratorias en humanos (adultos y niños). Se transmite de persona a persona a través de gotitas por contacto directo y se ha estimado que la infección tiene un tiempo de incubación de 4 a 6 días (23).

El nombre se lo relaciona debido a las espigas que se ven en forma de corona en su estructura como se la puede apreciar en el microscopio electrónico. La morfología del SARS-CoV-2 presenta una gran similitud con otros coronavirus. Está formada por organismos peplóides que presentan picos virales en relación a su tropismo. Además, los coronavirus presentan en su estructura básica las proteínas que componen la envoltura, la membrana y la nucleocápside como se observa en la Figura 1 (23).

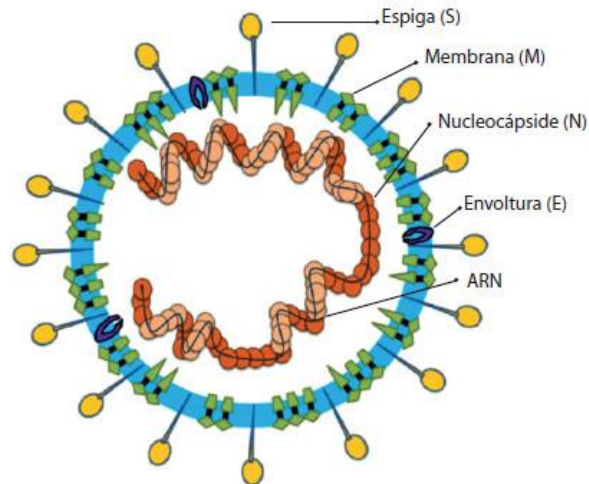


Figura 1. Partículas de coronavirus. El virión presenta una nucleocápside que consta de ARN genómico y una proteína de nucleocápside fosforilada (N) ubicada en el interior de la bicapa de fosfolípidos y cubierta por una glicoproteína en forma de espiga (S). La proteína de membrana (M) y la proteína de envoltura (E) pertenecen a la proteína S en la envoltura viral (21).

El coronavirus es capaz de causar una enfermedad de tipo zoonosis que hace que el virus animal mute, generando cambios en los sitios de acción e invasión, lo cual es importante para invadir las células humanas. Se cree que es altamente contagioso y causa enfermedades en los humanos, lo que genera una amenaza para la salud pública mundial y una crisis económica. Por otro lado, también se menciona que el coronavirus al momento de infectar a los humanos, provoca sintomatología, que va desde el resfriado común hasta el SARS (24).

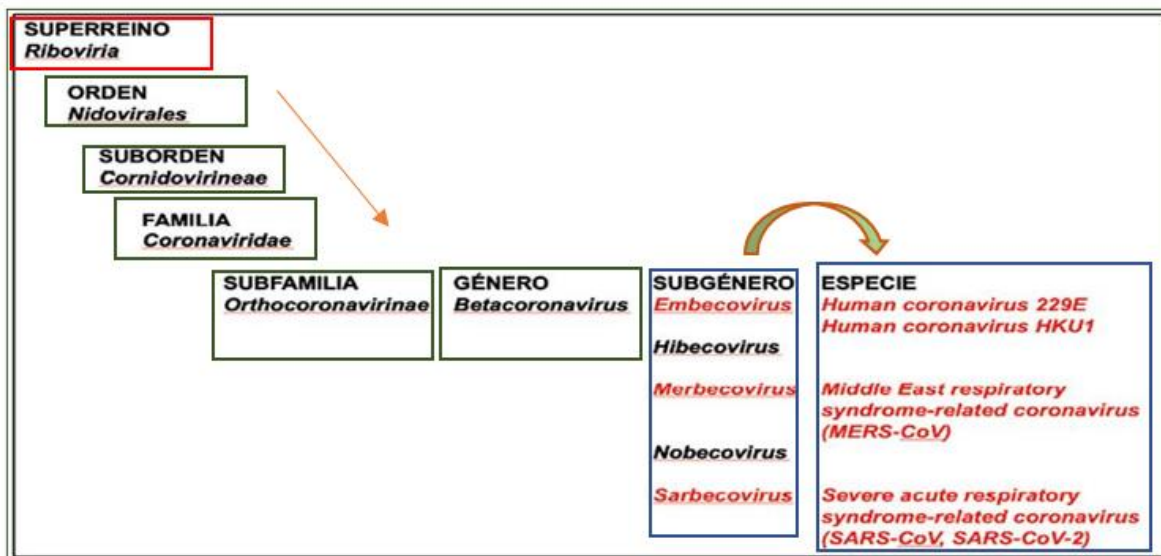
III 2.3 TAXONOMÍA

El coronavirus es un virus que tiene en su genética un ARN monocatenario de cadena positiva (es decir, la misma secuencia de bases que el ARN mensajero). Todos los virus con un genoma de ARN requieren una enzima que no está presente en la célula, en donde el ARN polimerasa es utilizada como molde para la replicación del ARN viral. Por lo tanto, esta enzima debe estar codificada por el gen viral. En el 2017, se propuso crear un súper reino ("Reino") llamado Riboviria, que

consta de todos los taxones virales que portan ARN polimerasa dependiente de ARN (25).

Según el informe del comité internacional de taxonomía del virus, determino un súper reino constituido por: grupo 1, subgrupo 2, clase 6, fila 10, subgrupo 7, familia 89, subfamilia 36, género 387, subfamilia géneros 59 y 2202 especies. El grupo de Nidovirales pertenece a este súper reino, pero no a ningún grupo, subgrupo o clase en el momento de escribir este artículo.

En el informe 2018b, Nidovirales incluye 7 subfamilias, con una familia Coronaviridae y 2 subfamilias, en las que Orthocoronavirinae incluye cuatro



géneros: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* y *Deltacoronavirus*. El género *Betacoronavirus* tiene cinco subgéneros (Figura 2), y el género *Sarbecovirus* una sola especie, “Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus”, destacando en este grupo el virus SARS-CoV y SARS-CoV-2 (26).

Figura 2. Posición de la taxonomía de especies de Betacoronavirus que contagian a los humanos. El SARS-CoV-2 pertenece a la especie de coronavirus asociada al síndrome respiratorio agudo severo (26).

III.2.4 ESTRUCTURA GENÉTICA

Alrededor de 30.000 pares de bases monocatenarias de polaridad positiva están presentes en el ARN del genotipo del SARS-CoV-2, el cual es similar al ARN mensajero eucariótico, debido a que en uno de sus extremos (5') presenta una capa metilada y en su extremo 3' está presente una cola poli-adenilada (poli-A).

El genoma descrito anteriormente, consta de tres porciones, en la cual los dos tercios cercanos al extremo 5', son los encargados de codificar el gen para la replicación del virus. Dicho gen está formado por dos ORF, siendo ORF 1a y ORF 2b respectivamente, denominadas también poliproteínas. Estas poliproteínas luego de procesarse generan 16 proteínas no estructurales, las cuales tienen un papel importante en la replicación del genoma viral y la transcripción del ARN mensajero. Por otra parte, el último tercio del genoma el cual se aproxima al extremo 3', es el encargado de codificar los genes para las cuatro proteínas estructurales: (proteína (S), proteína (M), proteína (E) y proteína (N)) y genes de proteínas accesorias (proteína (HE), 3, 7a, entre otras) (27).

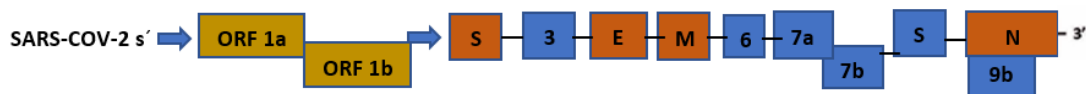


Figura 3. Orden genético del SARS-CoV-2. Representación esquemática del genoma del ARN monocatenario de polaridad positiva (ARNss+) del SARS-CoV-2. En el extremo 5', los genes de replicación viral están codificados por ORF 1a y ORF 1b para la traducción de las poliproteínas pp1a y pp1ab. En el extremo 3', los genes codifican 4 proteínas estructurales principales (S), (M), (E) y (N) (verde) y proteínas menores (azul) (27).

III.2.5 VARIANTES

Desde diciembre de 2020 se realizan pruebas para determinar variantes procedentes del virus SARS-CoV-2, el cual ha atraído el interés de las comunidades de investigación y los gobiernos nacionales e internacionales.

Según la OMS, la totalidad de los virus, incluyendo el **SARS-COV-2**, causante de la COVID-19, desarrollan cambios con el pasar del tiempo que estos permanecen en

el ambiente, en donde la modificación que estos tienden a presentar generan poco o ningún efecto secundario en sus propiedades virales, sin embargo, ciertas modificaciones pueden lograr afectar las propiedades del virus, tal como la facilidad con la que se propaga, la gravedad de la enfermedad asociada y a su vez también el rendimiento de las vacunas, los medicamentos, las herramientas para su diagnóstico u otras medidas sociales y de salud pública (28).

La OMS a fines de 2020, indicó que la aparición de variantes que representaron un mayor riesgo para la salud pública mundial impulsó la caracterización de variantes de interés (VOI) y variantes de preocupación (VOC) específicas, a fin de priorizar el monitoreo y la investigación globales y, en última instancia, informar la respuesta en curso a la pandemia de COVID-19. (28)

Con diferencia, las variaciones más relevantes son:

Grupo de las variantes de preocupación (VOC):

- Variante Alpha (serie B.1.1.7) se detectó en septiembre del año 2020 en el Reino Unido. Al 31 de agosto de 2021, esta variante se ha notificado en 193 países, que cubren toda América del Sur, excepto Guyana (29).
- Variante Beta (serie B.1.351), se detectó en octubre del año 2020 en Sudáfrica. Hasta la fecha, esta variante se ha informado en 141 países de la región, incluidos Argentina y Chile, y se ha propagado localmente en Brasil. (29).
- Variante Gamma (serie P.1), se descubrió originalmente en Brasil en la región de Manaus. Esta variante hasta el momento ha sido detectada en 91 países, incluida Sudamérica (29).
- Variante Delta (serie B.1.617.2), se descubrió originalmente en la India a finales del año 2020, en la actualidad esta variante se ha informado en 170 países. En la región sudamericana se ha detectado su ingreso en la mayoría de los países excepto Guyana y Bolivia, siendo algunos de estos países transferidos localmente, entre ellos Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Ecuador, Paraguay y Perú (29).

En la región sudamericana se ha detectado su ingreso en casi todos los países excepto Bolivia y Guyana, siendo algunos de estos países transferidos localmente, entre ellos Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Ecuador, Paraguay y Perú.

Grupo de las variantes de interés (VOI):

- Variante Lambda (serie C.37), conocida también como la "variante andina", se descubrió originalmente en diciembre del año 2020. En la actualidad, se ha detectado en 33 países, incluidos Argentina, Perú, y Chile, con un porcentaje elevado de dominio (29).
- Variante Kappa (serie B.1.617.1), se descubrió originalmente en India a fines de 2020. Actualmente, se han detectado variantes Kappa en un total de 57 países, incluidos Brasil, Chile y Argentina (29).
- Variante Mu (serie B.1.621), se detectó originalmente en el mes de enero del año 2021 en Colombia y recientemente se la clasifico como VOI por la OMS. Se ha encontrado en 39 países de América Latina, incluidos Argentina, Chile, Brasil, Ecuador, Perú y Venezuela (29).

Otras variantes:

- Variante Epsilon (serie B.1.427 y B.1.429), se encontró originalmente en California, EE. UU. En la actualidad se ha informado en 32 países, incluidos Argentina, Chile, Colombia y Perú. Esta variante, ahora se considera una variante para seguimiento adicional (29).
- Variante Zeta (serie P.2), se encontró en Río de Janeiro, en la actualidad, esta variante se ha encontrado en 46 países, incluidos Argentina, Chile, Perú, Paraguay, Uruguay y Brasil. Aunque con anticipación era conocida como VOI, en la actualidad no se considera una variante que requiera más estudio (29).

CAPÍTULO IV

IV. EPIDEMIOLOGÍA

En diciembre del año 2019, se reporta en varios centros de salud de la ciudad de Wuhan en China, el ingreso de pacientes con un cuadro de neumonía desconocida, presentando cuadros sintomatológicos de neumonía vírica, conjuntamente con niveles elevados de fiebre, tos y dolor torácico, en casos graves causa infiltración pulmonar bilateral y asfixia. También se consideró que dentro de los primeros pacientes en ser ingresados a estas casas de salud provienen del mismo mercado de mariscos. En base a un análisis retrospectivo, se dio a conocer el primer caso el 8 de diciembre de 2019, a finales del mismo mes el Mandato Municipal de Salud de Wuhan informo al público en conjunto con la OMS acerca de un brote de neumonía con causa no identificada (30).

El 30 de enero, la OMS declaró el brote del nuevo coronavirus como una emergencia de salud pública de importancia internacional. El 11 de febrero, el Comité Internacional de Taxonomía de Virus nombró al nuevo coronavirus 'SARS-CoV-2', y la OMS nombró a la enfermedad 'COVID-19' (30,31).

Hopkins en su publicación menciona que, a partir del inicio de la epidemia, al 6 de abril del año 2021, se han registrado 132'293.566 casos positivos de COVID-19; 2'871.642 decesos y 75'121.408 personas curadas de la enfermedad tal como se describe en la Figura 4 (32).

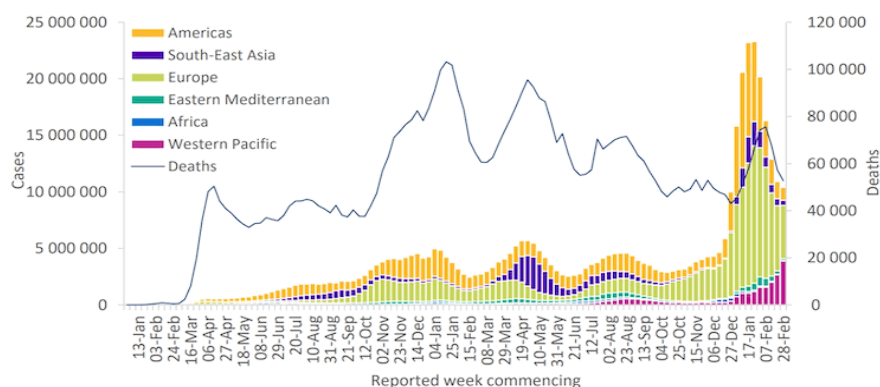


Figura 4. Se observa el número de casos de COVID-19 detallados semanalmente por región de la OMS y muertes globales, hasta el 6 de marzo de 2022. Organización Mundial de la Salud (33).

En el ámbito internacional se ha considerado que los países con mayor número de infectados durante la primera etapa de la pandemia por COVID-19 son Estados Unidos, India y Brasil, sin embargo, México se encuentra dentro de los primeros en presentar un gran número de decesos a causa de la pandemia (32).

Según el artículo publicado por Wong y Morales, demuestran datos estadísticos en donde se menciona que, en América Latina, la primera fase de la pandemia provocada por la COVID-19, fue considerada como la etapa más infecciosa, debido a su gran número de casos positivos, en donde Brasil presentó alrededor de 13 millones de casos, seguido por Colombia, Argentina, México y Perú con casos que oscilan entre los 2 millones respectivamente, siendo así que México fue el país con mayor morbilidad, seguido de Ecuador y Bolivia a nivel de latino América (32).

A partir del primer caso positivo confirmado en Ecuador el 29 de febrero del 2020, el país empieza a desarrollar medidas de seguridad sanitaria, por ende, el confinamiento es considerado como una opción primordial para evitar la propagación del virus. Hasta el momento, el Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública (INSPI) ha tomado 2.470.170 muestras para PCR-RT COVID-19 de las cuales 732.038 son casos confirmados con pruebas PCR-RT, Y 34.533 fallecidos (confirmados por COVID-19) (4).

Para eso es necesario considerar la situación epidemiológica nacional de COVID-19, en donde se demuestra que, desde el 29 febrero 2020 hasta 07 marzo 2022, se han reportado 843.760 casos positivos en el Ecuador, en donde Pichincha tiene el mayor número de casos a nivel local con 308.257 confirmados positivos, seguido de Guayas con 132.867, Manabí con 54.523, El Oro ha confirmado 48.778 casos y Azuay ha presentado 40.377 personas positivas (4).

IV.1 PATOGENIA

La primera infección que presenta el virus del SARS-CoV-2 es mediante el ingreso de partículas virales que se transmite de persona a persona al ingresar por las vías respiratorias. El receptor enzima convertidora de angiotensina 2 facilita que el virión

del virus mencionado ingrese por medio de la unión de la proteína S a las células huésped. El receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 se encuentra en varios tejidos del cuerpo, incluidos los pulmones, el corazón, el endotelio vascular, el hígado, los intestinos, los riñones y los testículos (34).

Siguiendo el transcurso del proceso de infección, se da origen a la unión de ciertas membranas que provocan de esta manera que el RNA viral sea liberado dentro de las células. Este último dará inicio a la traducción y replicación de proteínas virales y del genoma respectivamente, para de esta forma propagar los viriones del virus para que sean infectadas las distintas células del cuerpo (35).

La existencia de viriones circulantes favorece que los receptores de los linfocitos B reconozcan la proteína S y su nucleocápside, que será el responsable de la producción de anticuerpos que se unen a la glicoproteína de la espiga y anticuerpos neutralizantes contra la misma proteína estructural. Luego, los viriones serán reconocidos por las células presentadoras de antígenos, que presentarán epítopos de proteínas estructurales y no estructurales a los linfocitos T (36).

Las proteínas virales pueden ser reconocidas por los receptores de reconocimiento de patrones TLR3, TLR4 y TLR7 que conllevan a que estos patrones sean liberados siendo estos de tipo DAMP y PAMP, respectivamente. en donde se activan las células Th1, dendríticas y los macrófagos, desencadenando una respuesta inmunitaria inicial, incluido un aumento de linfocitos y la elaboración de citoquinas proinflamatorias, principalmente IL-1, IL-2, IL-6, IFN- γ y TNF- α ; mientras que la destrucción de las células infectadas se da por la identificación de las células citotóxicas (37).

Sin embargo, la eliminación de los linfocitos que se da por la respuesta inflamatoria, generando un estado de linfopenia, siendo los pacientes con afecciones graves los más vulnerables. La hipercitoquinemia, conlleva a una producción irregular de citocinas causando un daño a la barrera epitelial de los pulmones y células sanas, en donde también puede generar afecciones a los riñones, el corazón, sangre vascular y cerebro, exponiendo de esta manera a los pulmones y tejidos a infecciones causadas por bacterias. Así también se puede generar una falla

orgánica múltiple por consecuencia del aumento de la respuesta inflamatoria sistémica (37).

IV.2 TRANSMISIÓN

La forma en que el SARS-CoV-2 ingresa al cuerpo y comienza el proceso de infección, es a través de las membranas mucosas las cuales cubren y protegen a las vías respiratorias. Teniendo en cuenta que el tiempo de incubación se suele presentar entre cinco a seis días posteriores a estar en contacto con el virus, pero puede extender su lapso hasta catorce días, en donde se considera que puede infectar a otras personas durante el periodo de incubación, aun siendo pacientes asintomáticas (38).

La cercanía física que existe entre los ojos, la boca y la nariz, los convierte en vías propensas para la infección. Por lo tanto, la principal forma de contagio es a través del contacto ya sea directo o indirecto con pacientes que presentan una sintomatología relacionada con COVID-19. Cabe recalcar que el distanciamiento es un factor fundamental al momento de transmitir este virus debido a que el tamaño de las pequeñas partículas tiene un límite máximo de dispersión entre 2 a 3 metros normalmente (38).

De igual manera, las secreciones esparcidas ya sea al toser o estornudar, permite que las partículas del virus viajen 2 metros y permanezcan en el aire hasta por 3 horas, por consecuencia, también se puede producir una infección a través de superficies contaminadas (39).

En este punto, es muy importante considerar si el SARS-CoV-2 presenta otras vías alternativas de contagio en donde nos ayuda a explicar la epidemiología que se observa en todo el mundo. Hasta la fecha, existe evidencia experimental de que el virus está presente en líquido seminal y la leche materna. Además, se detectó que también puede estar presente en el interior del ser humano como en las células gastrointestinales (40).

IV.3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El curso de la enfermedad es inespecífico, diverso y puede variar mucho. Además de las infecciones sin síntomas clínicos, se ha logrado describir cuadros predominantes que van de leve a moderado con síntomas similares a una gripe estacional y tos seca. La enfermedad se manifiesta en la mayoría de los pacientes con fiebre, dolor de garganta, dolores corporales, dolor de cabeza y en ocasiones neumonía leve. En algunos casos, se han descrito cuadros severos de disnea (41).

Según la OMS ha descrito otro tipo de síntomas de acuerdo a la severidad y frecuencia que presentan los pacientes infectados tal como se describe en la Figura 5.

SINTOMAS GENERALES	OTROS SÍNTOMAS MENOS FRECUENTES Y QUE PUEDEN AFECTAN A ALGUNOS PACIENTES:	SÍNTOMAS DE UN CUADRO GRAVE DE LA COVID-19	SÍNTOMAS MENOS FRECUENTES:
<ul style="list-style-type: none"> • Fiebre • Tos seca • Cansancio 	<ul style="list-style-type: none"> • Pérdida del gusto o el olfato • Congestión nasal • Conjuntivitis (enrojecimiento ocular) • Dolor de garganta • Dolor de cabeza • Dolores musculares o articulares • Diferentes tipos de erupciones cutáneas • Náuseas o vómitos • Diarrea • Escalofríos o vértigo 	<ul style="list-style-type: none"> • Disnea (dificultad respiratoria) • Pérdida de apetito • Confusión • Dolor u opresión persistente en el pecho • Temperatura alta (por encima de los 38° C) 	<ul style="list-style-type: none"> • Irritabilidad • Merma de la conciencia (a veces asociada a convulsiones) • Ansiedad • Depresión • Trastornos del sueño • Complicaciones neurológicas más graves y raras, como accidentes cerebrovasculares, inflamación del cerebro, estado delirante y lesiones neurales.

Figura 5. Descripción de sintomatología de COVID-19 según la OMS (7).

Las personas de cualquier edad que además de presentar dificultad para respirar, dolor u opresión en el pecho, fiebre o tos, y dificultad para hablar o moverse, deben buscar atención médica inmediata (7).

Además, existen otras consecuencias que pueden ser consideradas graves como por ejemplo una neumonía, la cual puede llegar a ser mortal en pacientes con alto riesgo de enfermedades previas o en personas mayores a 60 años (7).

El tiempo desde la exposición al COVID-19 hasta el inicio de los síntomas, tiene un promedio de 5 a 6 días y puede variar de 1 a 14 días. Por lo tanto, se recomienda a las personas que han estado expuestas al virus, que entren en aislamiento obligatorio durante 14 días para evitar la propagación del virus especialmente en lugares donde no hay pruebas disponibles, por esta razón, se debe tener en consideración el cuadro clínico de la enfermedad, la cual, si es leve, los síntomas desaparecen en pocos días, los cuadros clínicos graves, pueden tener un largo periodo de recuperación del paciente (42).

Durante el transcurso de la pandemia provocado por el virus del SARS-CoV-2, se ha desarrollado mutaciones en su morfología, provocando así la aparición de nuevas variantes. Según los centros de diagnóstico en conjunto con la OMS han logrado describir nuevas características de sintomatología de cada variante; tal es el caso que, personas infectadas por la variante ómicron presentan cuadros clínicos leves, similares a las variantes anteriores, pero con la gran diferencia que no existe la pérdida del olfato ni el gusto, pero puede alterar el ritmo cardíaco (43).

CAPÍTULO V

...

V. DIAGNÓSTICO

Los estudios de laboratorio usados para detectar la infección provocada por COVID-19 no fue significativamente diferente al de otros virus, las técnicas analíticas directas están diseñadas para cultivar e identificar virus en muestras de pacientes o para detectar componentes específicos (antígenos y secuencias genómicas). Las técnicas analíticas indirectas tienen como fundamento detectar anticuerpos específicos producidos por individuos infectados, generando así una respuesta frente a los antígenos virales (43).

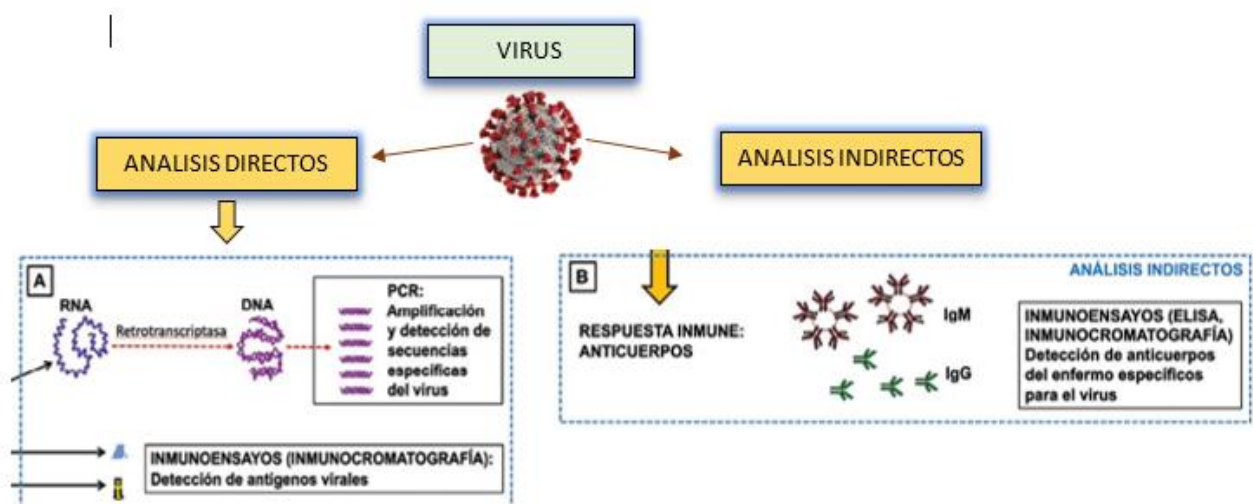


Figura 6. Laboratorio de diagnóstico. A, Técnica de prueba directa para detectar componentes virales en muestras de pacientes. La RT-PCR puede identificar secuencias genómicas virales, los inmunoensayos reconocen antígenos virales. B. Los métodos de detección indirecta identifican anticuerpos específicos producidos por el sistema inmunitario del paciente en respuesta a los antígenos virales. (43).

El método recomendado en los primeros días posteriores a la infección es el directo PCR-RT en muestras extraídas de esputo, secreción traqueal, lavado bronco alveolar o secreción nasofaríngea. La detección indirecta de patógenos mediante la determinación serológica de anticuerpos IgA o IgG sirven como complemento a la

detección directa y respalda el diagnóstico del COVID-19 en el curso de la infección. La detección de anticuerpos también se usa para determinar la inmunidad, para identificar a personas que ya han estado en contacto con el patógeno y así recopilar datos de epidemiología (44).

V.1 Prueba directa PCR-RT

La prueba PCR-RT (reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa) es una prueba de diagnóstico que puede medir el material genético del virus presente en los pacientes. Debido a que las muestras del tracto respiratorio superior se toman con hisopos nasofaríngeos u orofaríngeos, esta es una prueba ideal para determinar si tiene COVID-19 o no. Esta es una prueba cualitativa (y de utilidad diagnóstica) porque puede medir la presencia de genes virales en muestras tomadas y detectar la presencia actual de virus o infecciones del sistema respiratorio (45).

Además, la PCR-RT en tiempo real tiene suficiente sensibilidad para ayudarnos a diagnosticar la infección de manera temprana. Por lo tanto, la prueba de PCR-RT en tiempo real "estándar de referencia" puede considerarse como el método principal para la detección del SARS-CoV-2 (45).

Según la historia natural de COVID-19 y la cinética de la viremia en diferentes anatomías de pacientes, el procedimiento de muestreo fue la causa principal de los resultados falsos negativos. El tipo de muestra y el tiempo óptimos para alcanzar la carga viral máxima durante la infección por SARS-CoV-2 aún no se han determinado por completo (46).

Yang P., menciona que: en base a su estudio identifico que el esputo es la prueba más precisa para diagnosticar COVID-19, seguido de hisopados en la nariz, mientras que los frotis de garganta no se recomiendan para el diagnóstico. También recomiendan la prueba de ARN viral en líquido de lavado bronco alveolar (BALF) para el diagnóstico y vigilancia del virus en casos graves. Sin embargo, la

adquisición de BALF requiere aspiración y un operador experto, y también es dolorosa para el paciente (46).

Aunque la muestra BALF no es adecuada para el diagnóstico y control de laboratorio de rutina, la recolección de otras muestras, como esputo e hisopos nasofaríngeos, es rápida, fácil y segura. Para evitar resultados inconsistentes, es una buena práctica usar diferentes tipos de muestras (heces y sangre) además de muestras de las vías respiratorias en diferentes etapas.

Es necesario tener en consideración la técnica de recolección de muestra, así como también el traslado de la misma hasta el lugar en donde se lleva a cabo el procesamiento, debido a que una mala práctica en este proceso puede dar lugar a resultados denominados “falsos negativos” (47).

V.1.1 Características de la técnica de PCR-RT en el diagnóstico de SARS COV-2.

El primer paso en la gestión de COVID-19 es la detección rápida y precisa de SARS-CoV-2 mediante la reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa en tiempo real. Esta técnica es capaz de detectar los ácidos nucleicos de los virus presentes en secreciones nasofaríngeos (48).

Lógicamente, el objetivo de las pruebas es prevenir la propagación infecciosa entre personas y comunidades. Muchas de ellas incluso asintomáticas, cuya diseminación viral puede propagar inadvertidamente la infección a las personas mayores y con comorbilidades. De más está decir, que la detección viral correcta es fundamental para contener cualquier pandemia, y en especial la del COVID-19 (49).

Las pruebas diagnósticas actuales para la pandemia de SARS-CoV-2 usan detecciones basadas en ácido nucleico, anticuerpos y proteínas, pero la detección de ácido nucleico viral por PCR-RT sigue siendo la norma más útil. Las pruebas de ácido nucleico han mejorado la sensibilidad y la especificidad para la detección viral en comparación con las pruebas serológicas ahora disponibles. El reconocimiento

del SARS-CoV-2 sobre patógenos respiratorios comunes depende de que la PCR-RT sirva como una detección viral sensible, precisa y específica (50).

El procedimiento comienza con el aislamiento y la conversión del ARN viral a la DNA complementaria (cDNA). Después, el cDNA se amplifica usando la polimerasa de la DNA de Taq. El resultado final que genera la prueba biomolecular (PCR-RT), cuantifica la carga viral. El tiempo total de respuesta puede superar 2 días y corre el riesgo de reducir la especificidad a través de la contaminación cruzada. Los exámenes como tal, suelen ser realizados en laboratorios hospitalarios (51).

Cabe señalar que los resultados de la PCR-RT en tiempo real se pueden ver afectados debido a los cambios en la secuencia del RNA viral causado por los cebadores. También, puede haber respuestas negativas considerando los cambios que desarrolla el virus. Esto, junto con otras limitaciones como purificación de ácidos nucleicos de baja calidad, almacenamiento de las muestras, costo y tiempo de espera, caracterizan a estas pruebas en cuestión.

Igualmente, para la hibridación *in situ* alternativa y la inmunohistoquímica, se requiere la recolección de grandes cantidades de muestra y esto puede generar aerosoles y limitaciones de seguridad. Sin embargo, considerando los límites que tiene esta prueba la sigue caracterizando como la principal prueba para la detección del SARS-CoV-2 (52).

La inmunohistoquímica depende de la elección y especificidad del anticuerpo y de la calidad de la muestra. El método más definitivo para el virus es la secuenciación de alto rendimiento, pero este enfoque es limitado debido al costo, el equipo y las habilidades requeridas (53).

La amplificación isotérmica es una alternativa útil a la amplificación de ácido nucleico basada en ciclos térmicos. La PCR-RT simplificada está disponible para detectar diversas regiones del genoma del SARS-CoV-2. Estos detectan las proteínas S y al ARN polimerasa que es el dependiente de ARN (RdRp)/helicasa (Hel) y a los genes nucleocápsidos (N) del SARS-CoV-2. Los ensayos RdRp/Hel son medios altamente sensibles para la detección viral (54).

V.1.2 PROCEDIMIENTO

El propósito de este procedimiento es recolectar células epiteliales respiratorias superficiales que contienen virus, y aunque las secreciones pueden interferir con el muestreo, también se debe tener en consideración si el paciente se aplicó algún fármaco mediante esta vía respiratoria y así evitar interferencias al momento de obtener un resultado (55).

Después de sacar el hisopo del paquete, la cabeza del paciente se inclina ligeramente hacia atrás para permitir un acceso más fácil a las fosas nasales. Por razones de seguridad, los profesionales de la salud que recolectan muestras deben pararse ligeramente al lado del paciente en caso de tos o estornudo. Pregúntele al paciente si tiene la mejor fosa nasal para respirar y pruebe primero este lado. Puede que le resulte útil usar la otra mano para levantar la punta de la nariz. Inserte suavemente el hisopo de algodón en la base de la fosa nasal, tratando de mantener el hisopo recto, sin inclinarlo hacia la parte superior de la fosa nasal (casi la parte más delantera de la espiral) Figura 7 (55).



Figura 7. Toma de muestra nasofaríngea (55).

Posterior a la recolección de la muestra, se procede a diluir el espécimen como se indica en cada inserto o folleto de indicaciones de cada casa comercial, en la última

etapa se procede a colocar la muestra en el cassette de lectura para obtener un resultado final (55).

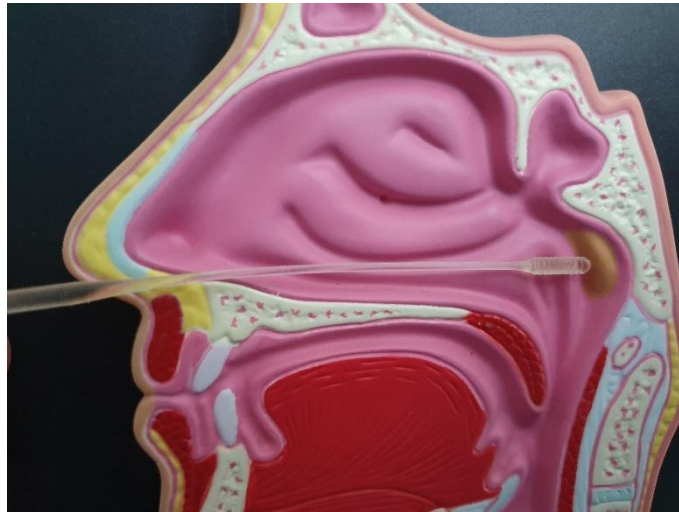


Figura 8. Colocación adecuada del hisopo de resina (55).

V.1.3 Interpretación de resultados

Aunque esta es la técnica estándar de oro, no es inmune a los resultados falsos positivos y negativos.

• Falsos negativos (<5-40%):

- No hay suficientes muestras
- La carga viral baja depende del estadio (asintomático, pre-sintomático o post-sintomático).
- Envíos no conformes o retrasados (interrupciones de la cadena de frío).
- Etiquetado incorrecto de las muestras (56).

• Falsos positivos (infrecuentes):

- Contaminación cruzada entre muestras.
- Etiquetado incorrecto de las muestras (56).

Cabe recalcar que un resultado negativo no descarta infección, por lo que si la sospecha clínica es alta (datos clínicos, antecedentes epidemiológicos, hallazgos

radiográficos a veces la tomografía computarizada es más temprana que la PCR-RT y pruebas de laboratorio), se debe realizar la misma toma de muestra. repetirse dentro de las 48 a 72 horas o intento de recogida de las vías respiratorias inferiores, especialmente en casos de enfermedad grave o progresiva (56).

Por el contrario, un resultado positivo no siempre se traduce en replicación viral e infección porque la PCR puede detectar material de ARN inexistente (que no crece durante el cultivo viral) y no se puede descartar la posibilidad de coinfección. De manera similar, también se ha informado reinfección con cepas alogénicas 3 meses después de la infección inicial (56).

V.1.4 Ventajas del PCR

Las siguientes, son algunas de las ventajas del PCR

- Factor tiempo, los resultados son bastante rápidos entre 30 minutos, hasta una hora y media.
- Tienen buenos niveles de sensibilidad y especificidad.
- Las probabilidades de arrojar falso positivo o falso negativo, son relativamente bajas (57).

V.1.5 Desventajas del PCR

En el caso de las desventajas, se pueden hallar las siguientes (57,58):

- La precisión de los resultados depende en gran medida de la sincronización, el tipo, el almacenamiento, la manipulación y el procesamiento de las muestras.
- Las pruebas diagnostican la infección activa solamente; no pueden detectar si un individuo fue infectado previamente
- Un resultado falso negativo es posible si la muestra no se obtiene correctamente o si un individuo se prueba demasiado pronto después de la exposición al virus o demasiado tarde en su infección
- En las últimas etapas de la enfermedad (>7 días después de la exposición), las muestras del tracto respiratorio inferior (esputo, secreciones traqueales,

lavado bronco alveolar) pueden producir tasas más altas de detección, pero son más invasivas para el paciente.

- La técnica del hisopo nasofaríngeo profundo ha sido reportada como muy incómoda para algunos adultos y niños pequeños
- Es un procedimiento relativamente caro

V.2 PRUEBA DE HISOPADO ANTÍGENO

Este método detecta cualitativamente los antígenos del SARS-CoV-2 *in vitro*. Es un ensayo de flujo lateral para la detección cualitativa directa de antígenos de la proteína de la nucleocápside del SARS-CoV-2 en muestras de hisopos nasales y nasofaríngeos, sin embargo, se debe tener en consideración ciertos parámetros al momento de realizar esta prueba, como en el caso de pacientes que presenten: sintomatología leve, un periodo de incubación demasiado corto o incluso asintomáticos, es necesario realizarse un examen de aprobación adicional con una prueba de PCR-RT para descartar de mejor manera un resultado positivo o negativo (59).

V.2.1 Características de la técnica de hisopado antígeno en el diagnóstico de SARS-COV-2.

Detectar la proteína de la nucleocápside del SARS-CoV-2 es el principio fundamental de esta prueba. La mayor parte de estos test de antígeno, se encuentran compuestas por una almohadilla reactiva, una membrana reactiva y una almohadilla de absorción, en donde estas se encuentra unidas a un anticuerpo monoclonal contra la proteína de la nucleocápside del SARS-CoV-2.

Los cuales, al momento de entrar en contacto con la muestra extraída mediante hisopado, los conjugados secos se disuelven y migran junto a la muestra, por lo que si el antígeno específico, presente en la nucleocápside se encuentra en la muestra analizada, dará lugar a la formación de un complejo entre el conjugado anti SARS-

2, provocando así que el virus sea detectado por los anticuerpos monoclonales específicos anti SARS-2 (59).

V.2.2 Procedimiento

Se inserta el vial (hisopo), en los orificios nasales del paciente hasta llegar a la parte posterior de la nasofaringe. Se gira de tres a cuatro veces y se retira de la cavidad nasal. Posteriormente se coloca en un tubo tampón de extracción. Mientras se aprieta el tubo tampón, se agita el hisopo al menos cinco veces. Al retirar el hisopo, los costados del tubo se aprietan para vaciar el líquido del hisopo y luego la cubierta de la boquilla se presiona firmemente sobre el tubo. Posteriormente, se añaden tres gotas de la sustancia extraída al orificio indicado en el cassette. Después de 15 minutos se pueden mostrar los resultados y se recomienda no ser leído después de 30 minutos, ya que esto puede conducir a resultados falsos (60).

V.2.3 Interpretación de resultados

NEGATIVO: Surge una banda de coloración en la línea de control (línea C), ninguna banda de coloración aparece en la línea de prueba (línea T). Un resultado negativo indica que no hay antígeno coronavirus (proteína N) en la muestra, o el nivel de antígeno coronavirus está por debajo del límite de detección (61,69).

POSITIVO: Surge una banda de coloración en la línea de control (línea C), aparece una segunda banda de coloración en la línea de prueba (línea T). Un resultado positivo muestra la presencia de antígeno COVID-19 (proteína N) en la muestra del paciente (61).

INVÁLIDO: No surge ninguna banda de coloración en la línea de control (línea C). Un resultado de prueba no válido sugiere que podría haber un volumen de búfer insuficiente o procedimientos de funcionamiento incorrectos (61,62).

V.2.4 Ventajas del hisopado antígeno

Las siguientes, son algunas de las desventajas halladas en la literatura (62):

- Suelen ser test muy rápidos, que en ocasiones llegan a dar un resultado en 15 minutos

- Tienen una importante utilidad para casos masivos de contagio por COVID 19
- Suelen ser muy económicos.
- Extremadamente sencillos en cuanto al uso de tecnología
- Puede ser realizado en casi cualquier entidad sanitaria, deslindándose así, de la exclusividad de los laboratorios.
- Detectan la infección en estadios muy tempranos de la enfermedad

V.2.5 Desventajas del hisopado antigéno

Las siguientes desventajas son las más nombradas en la literatura (64):

- El muestreo correcto es fundamental para lograr un rendimiento óptimo de la prueba. El incumplimiento de este procedimiento puede ocasionar resultados inexactos.
- Una gran cantidad de mucina o sangre en el espécimen del hisopo, provoca interferencias en la prueba y de esta manera generar un resultado inseguro.
- La prueba rápida de antigéno COVID-19 indica solo la presencia del antigéno del virus del SARS-CoV-2 específicamente.
- La precisión de la prueba depende de la calidad de la muestra de hisopo. Los falsos negativos pueden ser resultado de una recolección o almacenamiento inadecuado de la muestra (64).

V.2.6 Similitudes entre ambos test

- Ambos test son denominados “víricos” pues son capaces de detectar el material genético del virus en cuestión en el momento de la infección.
- Ambos tienen carácter expedito.

V.3 Comparación de la sensibilidad y especificidad de las pruebas: PCR-RT e hisopado antigéno.

V.3.1 SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD

Más de 500 pruebas o sets de diagnóstico para COVID-19 están disponibles en el mercado global o en desarrollo avanzado. Un buen análisis es fundamental para un buen control de la pandemia, permitiendo de esta manera que los casos se identifiquen con precisión para habilitar más medidas de control: rastreo de contactos y aislamiento (65).

La sensibilidad analítica hace referencia a la mínima cantidad de una sustancia presente en una muestra en donde un tipo de prueba puede detectar la misma de manera confiable (límite de detección). De hecho, se considera que la sensibilidad analítica de una prueba de diagnóstico molecular mide determinadamente cantidades mínimas de ARN (ácido ribonucleico). La especificidad consiste en identificar únicamente la sustancia deseada en una muestra específica sin que exista reacciones con otras sustancias (66).

Por otra parte, estas definiciones difieren de las de sensibilidad y especificidad clínicas (proporción de pacientes sanos positivos y negativos, respectivamente). Una prueba que disponga de una alta especificidad y sensibilidad analítica no necesariamente tendrá una excelente especificidad y sensibilidad clínica (66).

Normalmente, los antígenos se detectan en muestras del tracto respiratorio superior durante la fase aguda de la infección. Un resultado positivo indica la presencia de antígeno viral, pero es necesaria la analogía clínica con el historial del paciente y otra información de diagnóstico para confirmar la infección. Un resultado positivo no excluye la infección bacteriana o la coinfección con otros virus (45).

El patógeno detectado puede no ser siempre la causa exacta de la enfermedad. Un resultado negativo no excluye que el paciente presente infección por SARS-CoV-2. Por esta razón los resultados negativos deben considerarse presuntivos y ser confirmados mediante un ensayo molecular (PCR-RT) cuando sea necesario para tratar al paciente. De igual manera los resultados negativos se deben considerar junto con la exposición reciente del paciente frente al virus, su historia clínica y la sintomatología relacionada con COVID-19 (45).

Para obtener una mejor visión sobre estas definiciones, se ha procedido a describir algunas pruebas utilizadas para el diagnóstico clínico de SARS-CoV-2, usando como referencia las pruebas de PCR-RT e hisopado antigénico, en donde se ha podido considerar que estas dos pruebas son las más recomendables para diagnosticar el virus dentro de los primeros días esta enfermedad, a continuación, describiremos cada una de ellas:

V.3.2 Biozek, COVID-19 Antigen Rapid Test Cassette (Nasopharyngeal Swab).

Recomendaciones de uso:

El cassette de test rápido de antígeno BIOZEK COVID-19 (hisopo nasofaríngeo) es considerado como un ensayo de inmunocromatográfico cualitativo usado para el diagnóstico de antígenos del SARS-CoV-2 mediante muestras de hisopados nasofaríngeos (67).

V.3.2.1 Características de sensibilidad y especificidad de la prueba:

El cassette de una prueba rápida de antígeno BIOZEK COVID-19 se valoró con muestras de hisopo obtenidas de los pacientes.

La PCR-RT se usa como manera de referencia para el cassette de un test rápido de antígeno BIOZEK COVID-19 (hisopo nasofaríngeo). Se consideran una muestra positiva si la PCR-RT indican un resultado positivo.

Se consideraron muestras negativas si la PCR-RT indicaba resultados negativos.

BIOZEK COVID-19 ANTIGEN RAPID TEST CASSETTE		PCR-RT		RESULTADO TOTAL
		POSITIVO	NEGATIVO	
COVID-19 ANTIGENO	POSITIVO	25	0	25
	NEGATIVO	5*	42	47
RESULTADO TOTAL		30	42	72
DIAGNOSTICO DE SENSIBILIDAD		93,30%		
DIAGNOSTICO DE ESPECIFICIDAD		100%		

Figura 9. Se logra observar que la prueba de la marca BIOZEK COVID-19, demuestra una sensibilidad del 93% para el diagnóstico de COVID-19 y una especificidad del 100%. Demostrado por estudios comparativos con pruebas PCR-RT (67).

V.3.3 Healgen Coronavirus Ag Rapid Test Cassette (Swab). Recomendaciones de uso.

Esta prueba detecta los antígenos de la proteína de la nucleocápside del SARS-CoV-2. Este antígeno suele detectarse en muestras del tracto respiratorio superior durante la primera etapa de infección. El análisis oportuno durante la fase de infección, facilitará a los médicos a tratar la enfermedad de manera más efectiva y a controlarla.

V.3.3.1 Características de sensibilidad y especificidad de la prueba:

La eficacia clínica de esta prueba rápida para la detección de COVID-19 mediante el método de hisopado antigénico se evaluó mediante la participación de 7 centros de EE. UU. donde se registraron y analizaron pacientes. 24 profesionales médicos realizaron esta prueba sin tener conocimientos previos del procedimiento del mismo, siendo analizadas un total de 317 hisopos nasofaríngeos frescos, de los cuales 61 fueron positivos y 256 negativos. Generando de esta manera un porcentaje del 98,5% de sensibilidad y 100% de especificidad según el análisis realizado anteriormente.

Todos los resultados obtenidos de pruebas rápidas de coronavirus Ag (hisopo) fueron relacionados con resultados de pruebas de PCR-RT autorizadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos (USFDA) de la agencia del Gobierno de los Estados Unidos, para uso en emergencias relacionadas con SARS-CoV-2 en muestras de hisopos nasofaríngeos. Los resultados generales del estudio se muestran en la Figura 10 (67).

METODOS	RESULTADOS	PCR-RT		RESULTADOS TOTALES
		POSITIVO	NEGATIVO	
Coronavirus Ag Rapid Test Cassette (Swab)	POSITIVO	59	2	61
	NEGATIVO	2	254	256
TOTAL		61	256	317

Figura 10. La prueba rápida Coronavirus Ag vs PCR (67).

CAPÍTULO VI
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

VI.1.- CONCLUSIONES

- La prueba PCR-RT es considerada como la prueba de oro debido a sus características al momento de detectar la presencia del virus SARS-CoV-2 en pacientes positivos, incluso si estos son asintomáticos, es una prueba con características de tiempo extensos en la entrega de resultados y su costo elevado. Sin embargo los estudios determinan que es la prueba más recomendada por su alta sensibilidad y especificidad, se ha demostrado que presenta un margen de error mínimo en comparación con otros tipos de pruebas, en donde los estudios analizados demuestran que esta prueba biomolecular supera el 99% de sensibilidad, generando de esta manera resultados confiables y oportunos.
- La prueba de hisopado antigénico, es considerada según estudios una prueba rápida de detección oportuna, debido a que presenta una alta sensibilidad que supera un porcentaje del 90%, sin embargo, es importante considerar los datos de sintomatología clínica del paciente que es un factor fundamental en el diagnóstico.
- La prueba con la más alta sensibilidad y especificidad para la detección de COVID-19 es la prueba PCR-RT en comparación con la prueba de hisopado antigénico. Presenta una sensibilidad y especificidad mayor al 90%, la PCR-RT, sigue siendo según estudios mucho más efectiva por su método biomolecular que detecta de forma directa el material genético del virus.

VI.2.- RECOMENDACIONES

- Al conocer la sensibilidad y especificidad que presentan ambas pruebas, PCR-RT e hisopado antigénico, se recomienda que los laboratorios tengan en consideración la sintomatología de los pacientes, que es un factor que influye al momento de seleccionar una prueba debido a que el tiempo de incubación influye en resultados de pruebas rápidas de antigénico.
- Tomar en cuenta los insertos presentes en las diferentes cajas de pruebas de hisopado antigénico, debido a que el mal uso de los mismos puede generar resultados inválidos, también es necesario considerar el uso de áreas limpias y sanitizadas en donde se procesan las muestras.
- Precautelar la salud de los pacientes que presenten resultados positivos, informándoles sobre la gravedad de la enfermedad, así como también indicarles el tiempo de aislamiento y la fecha próxima para realizar nuevamente otra prueba.
- Incrementar estudios que permitan extender el conocimiento a nivel local y nacional sobre las características de las pruebas utilizadas en el estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abuabara E, Bohorquez J, Restom J, et al. Infección por SARS-CoV-2 y enfermedad COVID-19: revisión literaria. Salud, Barranquilla. 2020 Enero-Abril; 36(1) Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-55522020000100196).
2. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. J Autoimmun. 2020 Mayo; 109(Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32113704/>).
3. Guo Y, Cao QD, Hong ZS, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. Military Medical Research. 2020 Marzo; 7(11) Disponible en: <https://mmrjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40779-020-00240-0>).
4. Ministerio de Salud Pública. Situación epidemiológica nacional covid 19. [Online].; 2022 [cited 2022 Marzo 23. Available from: https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2022/02/MSP_cvd19_infografia_diaria_20220201.pdf
5. Organización Panamericana de la Salud. Situación actual relativa a la variante ómicron. [Online].; 2022 [cited 2022 Marzo 22. Available from: <https://www.paho.org/es/noticias/1-12-2021-oms-situacion-actual-relativa-variante-omicron>.
6. Reactiva; Revista especializada de laboratorio clínico; 2021. [Citado 02 Feb 2022]. Edición 2: 24-25
7. Organización Mundial de la Salud. Brote de enfermedad por coronavirus (COVID-19). [Online].; 2022 [cited 2022 Marzo 23. Available from: <https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19>

8. Ministerio de Salud Pública. Enfermedad respiratoria aguda (U07.1 Enfermedad Respiratoria Aguda. [Online].; 2022 [cited 2022 Marzo 25. Available from: <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2020/12/Lineamientos-Pruebas-Antigenos-COVID-19-version-1-dic-2020.pdf>
9. Kucirka LM, Lauer SA, Laeyendecker O, et al. Variation in False-Negative Rate of Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction-Based SARS-CoV-2 Tests by Time Since Exposure. *Ann Intern Med.* 2020 Agosto; 173(4) Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32422057/>).
10. Díaz Pinzón, J. E. (2021). Afinidad entre las pruebas PCR y Antígeno, y su positividad para COVID-19 en Colombia . *Revista Repertorio De Medicina Y Cirugía*; [Internet] 2021. [Citado 22 Mar 2022]; Disponible en: <https://doi.org/10.31260/RepertMedCir.01217372.1192>
11. Wang W, Xu Y, Gao R. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA.* 2020 Marzo; 323(18) Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762997>).
12. Delgado M, Segura S, Cerdas J, Viquez N, Carazo M, Rojas E, Gomez J. Sensitivity and specificity of a test for the detection of SARS-CoV-2 virus antigens in nasopharyngeal swab. [Online].; 2021 [cited 2022 Abr 06]. Disponible en: <http://revista.microbiologos.cr/wp-content/uploads/2021/12/Voumen-26-N%C2%BA3-art%C3%ADculo-2-177-192.pdf>
13. Sanchez M, Roque H, Delgado N. Detection of SARS-CoV-2 in the Villa Clara Molecular Biology Laboratory by real-time RT-PCR. [Online].; 2020 [Cited 2022 Abr 06]. Disponible en: <http://www.medicentro.sld.cu/index.php/medicentro/article/view/3273/2573>
14. Tsang, O. T.; Leung, W. S.; Tam, A. R.; Wu, T. C.; Lung, D. C.; Yip, C. C.; Cai, J. P.; Chan, J. M.; Chik, T. S.; et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses

- during infection by SARS-CoV-2 : an observational cohort study. *Lancet Infect. Dis.*, 2020b. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article/71/15/841/5734265>
15. To, K. K. W.; Tsang, O. T. Y.; Leung, W. S.; Tam, A. R.; Wu, T. C.; Lung, D. C.; Yip, C. C. Y.; Cai, J. P.; Chan, J. M. M.; Chik, T. S. H.; et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2 : an observational cohort study. *Lancet Infect. Dis.* Disponible en: [https://www.thelancet.com/article/S1473-3099\(20\)30196-1/fulltext](https://www.thelancet.com/article/S1473-3099(20)30196-1/fulltext)
16. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology*. 2020: 200642. Disponible en: <https://pubs.rsna.org/doi/full/10.1148/radiol.2020200642>
17. Fang, Z.; Zhang, Y.; Hang, C.; Li, S.; Ai, J. & Zhang, W. Comparisons of viral shedding time of SARS-CoV-2 of different samples in ICU and non-ICU patients. *J. Infect.*, 2020b. Disponible en: <https://www.doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.013>
18. Pino A, Guzman C. Eficacia en el diagnostico de SARS-CoV-2 mediante la prueba rapida de antigenos en comparacion al PCR-RT en tiempo real en pacientes atendidos en el hospital la caleta, Chimbote 2020-2021. [Online].; 2021 [cited 2022 Abr 19]. Disponible en: <https://dspace.unitru.edu.pe/bitstream/handle/UNITRU/18107/Guzman%20Mautino%2c%20Cristel%20Yanet%20y%20Garcia%20Pino%2c%20Ana%20Victoria.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
19. Contreras V. Análisis Comparativo Prueba Antígeno-COVID-19 Lansion Biotechnology Co., Ltd. [Online].; 2021 [cited 2022 Abr 19]. Disponible en: <https://reactlab.com.ec/wp-content/uploads/2021/06/Estudio-clinico-Anti-SARS-CoV-2 -Antigeno-Lansionbio.pdf>
20. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus:

- classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2 . Nature microbiology. 2020; Vol 5: 536–544.
21. Huang C, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020; 395: 497–506.
 22. Pudel S, Meng S, et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. Infectious Diseases of Poverty 2020; 9:29.
 23. Quiroz Carrillo Carlos Guillermo, Pareja Cruz Arturo, Valencia Ayala Edward, Enriquez Valencia Yanina Pastora, De Leon Delgado Joel, Aguilar Ramirez Priscilia. Un nuevo coronavirus, una nueva enfermedad: COVID-19. Horiz. Med. [Internet]. 2020 Abr [citado 2022 Abr 02] ; 20(2): e1208. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-558X2020000200011&lng=es. <http://dx.doi.org/10.24265/horizmed.2020.v20n2.11>.
 24. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi Z. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. Nat Rev Microbiol. 2021 Marzo; 19(3) Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33024307/>).
 25. International Committee of taxonomy of Viruses. Taxonomy. [Internet] 2020. [Consultado 02 Feb 2022]. Disponible en: <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>
 26. Grupo de Estudio Coronaviridae del Comité Internacional de Taxonomía de Virus. La especie coronavirus relacionado con el síndrome respiratorio agudo severo : clasificar 2019-nCoV y nombrarlo SARS-CoV-2 . Nat Microbiol 5, 536–544. [Internet] 2020. [Consultado 02 Feb 2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>
 27. Pastian G. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. Mousavizadeh L, Ghasemi S, Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. J. Microbiol. Immunol. Infec., 2020. Disponible

- en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-381X2020000300331#B18
28. World Health Organization. Tracking SARS-CoV-2 variants [Internet]. 2021. Available from: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>
 29. Torres c, Debat H, Viegas M. Características biológicas de las variantes de SARS-CoV-2 de interés epidemiológico y su impacto sobre la eficacia y la efectividad vacunal. [Online].; 2021 [Cited 2022 abr 06]. Disponible en: <https://preprints.scielo.org/index.php/scielo/preprint/view/2886/5099>
 30. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 2020 Abril; 7(323) Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762130>
 31. Organización Mundial de la Salud. Los nombres de la enfermedad por coronavirus (COVID-19) y del virus que la causa. [Online].; 2019 [cited 2022 Marzo 23. Available from: Disponible en: [https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it).
 32. John Hopkins University of Medicine. COVID-19 Dashboard. [Online].; 2022 [cited 2022 Marzo 23. Available from: Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
 33. Organización Mundial de la Salud. Numero de casos de COVID-19 informados semanalmente por región de la OMS y muertes globales hasta el 6 de marzo del 2022. [Online].; 2022 [cited 2022 abr 06]. Available from: <https://bestpractice.bmj.com/topics/es-es/3000201/epidemiology>
 34. Aguilar NE, Hernández AA, Ibanes C. Características del SARS-CoV-2 y sus mecanismos de transmisión. Rev Latin Infect Pediatr. 2020; 33(3)

- Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/infectologia/lip-2020/lip203g.pdf>).
35. Jeannette D; Emergencia de sars-cov-2. aspectos básicos sobre su origen, epidemiología, estructura y patogenia para clínicos. [Online].; 2021 [Cited 22 abr 06]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864020300924?via%3Dihub>
36. Ávila J. Coronavirus covid-19; patogenia, prevención y tratamiento. [Online].; 2020 [Cited 22 abr 24]. Disponible en: <https://evidencia.com/wp-content/uploads/2020/03/CORONAVIRUS-COVID-19-4%C3%82%C2%AA-Ed-18.03.2020.pdf>
37. Poland GA, Ovsyannikova IG, Kennedy RB. SARS-CoV-2 immunity: review and applications to phase 3 vaccine candidates. Lancet. 2020 NOviembre; 14(396) Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33065034/>).
38. Bashkar S, Sinha A, Banach M, et al. Cytokine Storm in COVID-19— Immunopathological Mechanisms, Clinical Considerations, and Therapeutic Approaches: The REPROGRAM Consortium Position Paper. Front. Immunol.. 2020 Julio; 10(Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.01648/full>).
39. Asadi S, Bouvier N, Wexler AS, Ristenpart WD. The coronavirus pandemic and aerosols: Does COVID-19 transmit via expiratory particles? Aerosol Sci Technol. 2020 Jun 2;54(6):635-8. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/02786826.2020.1749229>
40. Zulema G. Presencia de SARS-COV-2 en semen de hombres con COVID-19: revisión sistemática. [Internet]. 2021. [citado 2022 Abr 26]. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-558X2021000400012

41. Lamers MM, Beumer J, van der Vaart J, Knoops K, Puschhof J, Breugem TI, et al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science* (80-). 2020 Jul 3;369(6499):50-4. <https://www.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/science.abc1669>
42. Madrigal JP, Quesada M, García M, Solano A. SARS CoV-2, manifestaciones clínicas y consideraciones en el abordaje diagnóstico de COVID- 19. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica*. 2020; 86(629) Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=101548&id2=>).
43. Gupta, A., Madhavan, MV, Sehgal, K. et al. Manifestaciones extrapulmonares de la COVID-19. *Nat Med* **26**, 1017–1032 (2020). <https://www.nature.com/articles/s41591-020-0968-3#citeas>
44. Ruiz-Bravo Alfonso, Jiménez-Valera María. SARS-CoV-2 y pandemia de síndrome respiratorio agudo (COVID-19). *Ars Pharm* [Internet]. 2020 Jun [citado 2022 Abr 07]. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2340-98942020000200001#f7
45. Lanser, L., Bellmann-Weiler, R., Öttl, KW. et al. Evaluación de la utilidad clínica y la sensibilidad de las pruebas de antígeno de SARS-CoV-2 en relación con los valores de Ct de RT-PCR.. [Online].; 2021 [cited 2022 May 23]. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01542-0>
46. Zurita C, Mora FX, Espejo HR, et al. Falla en la detección de SARS-CoV-2 mediante qRT-PCR en pacientes hospitalizados con COVID-19. *MetroCiencia*. 2021; 21(2)).
47. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet*. 2020 Mayo; 8(5) Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(20\)30079-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(20)30079-5/fulltext)).

48. Tahamtan A, Ardebilli A. Real-time RT-PCR in COVID-19 detection: issues affecting the results. *Expert Review of Molecular Diagnostics*. 2020; 20(Disponibel en: <https://www.tandfonline.com/doi/citedby/10.1080/14737159.2020.1757437?scroll=top&needAccess=true>).
49. Chung YS, Lee NJ, Woo SH, et al. Validation of real-time RT-PCR for detection of SARS-CoV-2 in the early stages of the COVID-19 outbreak in the Republic of Korea. *Scientific Reports*. 2021 Julio; 11(14817) Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-94196-3>).
50. Fields J. *Virología: virus emergentes*. 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2020.
51. Jian M, Perng CL, Chung HY, et al. Clinical assessment of SARS-CoV-2 antigen rapid detection compared with RT-PCR assay for emerging variants at a high-throughput community testing site in Taiwan. *Intern. Jour. of Infect. diseases*. 2021 Noviembre;(Disponibel en: [https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(21\)00883-3/fulltext](https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(21)00883-3/fulltext)).
52. Mardian Y, Kosasih H, Karyana M, et al. Review of Current COVID-19 Diagnostics and Opportunities for Further Development. *Front. Med*. 2021 Mayo; 8(615099) Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2021.615099/full>).
53. Vazquez EP, Guadrón AA, Cruz RJ, Cuadra TE. Factores relevantes sobre el ensayo RT-PCR para la detección de SARS-CoV-2 , virus causante del COVID-19. *Alerta*. 2021; 4(1) Disponible en: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/01/1146454/factores_relevantes_sobre_el_ensayo_rt-pcr_para_la_deteccion_d_AucnkXH.pdf).
54. Sissay A, Abera A, Dufera B, et al. Diagnostic accuracy of three commercially available one step RT-PCR assays for the detection of SARS-CoV-2 in resource limited settings. *Plos One*. 2022 Enero; 17(1) Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0262178S>)
55. Vindeirinho JM, Pinho E, Azevedo NF, et al. SARS-CoV-2 Diagnostics Based on Nucleic Acids Amplification: From Fundamental Concepts to

- Applications and Beyond. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022 Marzo; 12(Disponibile en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2022.799678/full>).
56. Morales Angulo Carmelo, González Zubizarreta Rocío, Martín Toca Gema, Ramírez Bonilla Almudena, Gozalo Margüello Mónica, Rodríguez Fernández Ana. Toma de muestras nasofaríngeas para diagnóstico de COVID-19. *Rev. ORL [Internet]*. 2020 Dic [citado 2022 Abr 06]. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2444-79862020000400001#:~:text=Se%20retira%20el%20hisopo%20del,e%20paciente%20tosa%20o%20estornude
57. Langa L, Sallent V, Díez S. Interpretación de las pruebas diagnósticas de la COVID-19. [Online].; 2021 [Cited 2022 abr 07]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7984870/>
58. Lindner AK, Nikolai O, Kaush F, et al. Head-to-head comparison of SARS-CoV-2 antigen-detecting rapid test with self-collected anterior nasal swab versus professional-collected nasopharyngeal swab. *Eur Respir J.* 2020;(Disponibile en: <https://erj.ersjournals.com/content/early/2020/11/26/13993003.03961-2020>).
59. Osterman A, Badell I, Basara E, et al. Impaired detection of omicron by SARS-CoV-2 rapid antigen tests. *Medical Microbiology and Immunology.* 2022 Febreo;(Disponibile en: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00430-022-00730-z.pdf>).
60. Grupo ROCHE. TEST RÁPIDO DE ANTÍGENO SARS-COV-2, Manual de uso. [Online].; 2020 [cited 2022 May 29]. Disponible en: <https://images.jumpseller.com/store/hometest-cl/12957079/attachments/eb1f37a14a9df337b37e89f9398c6da7/Brochure-Test-r%C3%A1pido-Ag-chile.pdf?1645041741>
61. Ministerio de Salud Pública. COVID-19, Lineamientos Generales de Pruebas Rápidas de Detección de Antígenos 2021 Diciembre; Version 1; Disponible

- en: <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2020/12/Lineamientos-Pruebas-Antigenos-COVID-19-version-1-dic-2020.pdf>.
62. MayoClinic. Pruebas de diagnóstico para COVID-19. [Online].; 2020 [cited 2022 abr 07. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/tests-procedures/covid-19-diagnostic-test/about/pac-20488900#:~:text=Prueba%20de%20ant%C3%ADgenos.&text=El%20resultado%20positivo%20de%20una,pero%20tener%20un%20resultado%20negativo>.
63. Lindner AK, Nikolai O, Kaush F, et al. Head-to-head comparison of SARS-CoV-2 antigen-detecting rapid test with self-collected anterior nasal swab versus professional-collected nasopharyngeal swab. Eur Respir J. 2020;(Disponible en: <https://erj.ersjournals.com/content/early/2020/11/26/13993003.03961-2020>)
64. Chinlle M, Navarro T. Análisis comparativo de los métodos de detección de PCR-RT y Antígeno viral para sars-cov-2". Tesis [Internet]. 2021 [citado el 26 de Abril de 2022]. Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/bitstream/redug/59109/1/BCIEQ-T-%200679%20Chinlle%20Carrasco%20Melissa%20Mabel%3b%20Navarro%20Figueroa%20Tanya%20Geovanna.pdf>
65. Adamson B, Sikka R, Wyllie AL, Premsrirut P. Discordant SARS-CoV-2 PCR and Rapid Antigen Test Results When Infectious: A December 2021 Occupational Case Series. Med. Riv. 2022;(Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.01.04.22268770v1.full.pdf+html>).
66. López P, Ballesté R, Seija V. Diagnóstico de laboratorio de COVID-19. Rev. Méd. Urug. [Internet]. 2020. [citado 05 Abr 2022]; 36(4): 131-155. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-03902020000400131&lng=es

67. Saah AJ, Hoover DR. "Sensitivity" and "specificity" reconsidered: the meaning of these terms in analytical and diagnostic settings. *Ann Intern Med* 1997; 126:91-4 doi: 10.7326/0003-4819-126-1-199701010-00026. [consultado 05 Abr 2022].
68. Westgard JO, Barry PL, Hunt MR, Groth T. ¡Un Shewhart de reglas múltiples para el control de calidad! en química clínica, *Clinical Chemistry* 1981;27:493-50. [consultado 05 Abr 2022].
69. Mamiko O, Martínez M. Grupo de Patología Infecciosa de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. Abril de 2020. Pruebas diagnósticas de laboratorio de COVID-19. [Internet]. 2021 [citado el 26 de Abril de 2022]. Disponible en: https://www.aepap.org/sites/default/files/documento/archivos-adjuntos/pruebas_diagnosticas_de_laboratorio_de_covid_vfinal.pdf.

ABREVIATURAS

ACE2: Enzima Convertidora De Angiotensina 2

ADN: Ácido Desoxirribonucleico

ARN: Ácido Ribonucleico

ARNM: ARN Mensajero

ARNSS+: ARN Monocatenario De Polaridad Positiva

BALF: Líquido De Lavado Bronco Alveolar

CDNA: ADN Complementario

DAMP: Patrones moleculares asociados a daño.

E: Envoltura

Hcov-229E: Coronavirus Humano 229E

Hcov-OC43: Coronavirus Humano OC43

Hcov-NL63: Coronavirus Humano NL63

Hcovhku1: Coronavirus Humano HKU1

HE: Hemaglutinina Esterasa

IFN- γ : Interferón Gamma

ICTV: Comité Internacional De Taxonomía De Virus

IL-1: Interleucinas o Interleuquinas 1

IL-2: Interleucinas o Interleuquinas 2

IL-6: Interleucinas o Interleuquinas 6

M: Membrana

MERS-COV: Coronavirus Del Síndrome Respiratorio De Oriente Medio

MNF: Muestra Nasofaringe

N: Nucleocápside

Nm: Nanómetros

NSPS: Proteínas No Estructurales

OMS: Organización Mundial De La Salud

ORF: Marco Abierto De Lectura O Marco De Lectura Abierta A La Secuencia De ARN

PAMP: Los Patrones Moleculares Asociados A Patógenos

PCR-RT: Reacción en Cadena de la Polimerasa con Transcriptasa (Tiempo Real)

POLI-A: Poliadenilada

S: Espiga

SARS: Síndrome Respiratorio Agudo Severo

SGRNA: ARN Mensajero Subgenómico

TC: Tomografía Computarizada

TLR: Receptores Tipo Toll

TLR3: Receptores Tipo Toll 3

TLR4: Receptores Tipo Toll 4

TLR7: Receptores Tipo Toll 7

TMPRSS2: Proteasa Transmembrana (La Serina 2)

TNF- α : Factor De Necrosis Tumoral Alfa

VOI: Variantes De Interés

ANEXOS REQUERIDOS



Marco Iván Illescas Quezada portador de la cédula de ciudadanía N° **0104564943**. En calidad de autor y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **“DIAGNÓSTICO DE SARS-COV-2 MEDIANTE LA PRUEBA DE PCR-RT E HISOPADO ANTÍGENO.”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, **04 de Julio de 2022**

Marco Iván Illescas Quezada

C.I. 0104564943



Jaime Eduardo Romero Zhinin portador de la cédula de ciudadanía N° **0302800495**. En calidad de autor y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **“DIAGNÓSTICO DE SARS-COV-2 MEDIANTE LA PRUEBA DE PCR-RT E HISOPADO ANTÍGENO.”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, **04 de Julio de 2022**

Jaime Eduardo Romero Zhinin

C.I. 0302800495