



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
Unidad Académica

SEDE: HOSPITAL GENERAL REGIONAL No.20
Tijuana Baja California México

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA
CALIFORNIA**

Facultad de Medicina y Psicología
División de Estudios de Posgrado e Investigación



TÍTULO

Eficacia en el diagnóstico de SARS-CoV-2 mediante la prueba rápida de detección de antígenos de COVID-19 en comparación con la RT-PCR en pacientes de un hospital de segundo nivel de atención

Trabajo para poder obtener el diploma de especialista en
Urgencias médico-quirúrgicas

Numero de registro en SIRELCIS:
R-2022-204-034

Presenta:

Jose Alberto Escobar Virgen

Asesores

Dra. María Cecilia Anzaldo Campos

Dr. Guillermo Arturo Félix Heredia

Dra. Samantha Torres Salinas

Julio 2022

1. TÍTULO

Eficacia en el diagnóstico de SARS-CoV-2 mediante la prueba rápida de detección de antígenos de COVID-19 en comparación con la RT-PCR en pacientes de un hospital de segundo nivel de atención

2. IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES

Nombre: Jose Alberto Escobar Virgen

Médico Residente de la especialidad en urgencias médico-quirúrgicas

Adscripción: Hospital General Regional No. 20, Tijuana, Baja California

Matrícula: 98028288

Teléfono: 6645693936

Correo: escobar_virgen_111@hotmail.com

Nombre: Dra. María Cecilia Anzaldo Campos

Adscripción: Hospital General Regional No. 20, Tijuana, Baja California

Matrícula: 9920153

Teléfono: 6641514666

Correo: maria.anzaldo@imss.gob.mx

Nombre: Guillermo Arturo Félix Heredia

Adscripción: Hospital General Regional No. 20, Tijuana, Baja California

Matrícula: 98021630

Teléfono: 6682490945

Correo: guillermofelix85@gmail.com

Nombre: Samantha Torres Salinas

Adscripción: Hospital General Regional No. 20, Tijuana, Baja California

Matrícula: 98021603

Teléfono: 6643152917

Correo: samantha.torres@imss.gob.mx

ÍNDICE

I. Resumen	5
II. Abstract	6
III. Marco teórico	7
IV. Justificación	25
V. Planteamiento del problema	28
VI. Objetivos	29
VII. Hipótesis	30
VIII. Material y métodos	31
IX. Aspectos éticos	38
X. Recursos, financiamiento y factibilidad	40
XI. Bioseguridad	41
XII. Cronograma de actividades	42
XVII. Resultados	43
XVIII. Discusión	49
XIX. Conclusión	51
XX. Referencias bibliográficas	52
XXI. Anexos	63

3. RESÚMEN

Título: Eficacia en el diagnóstico de SARS-CoV-2 mediante la prueba rápida de detección de antígenos de COVID-19 en comparación con la RT-PCR en pacientes de un hospital de segundo nivel de atención.

Investigadores: Jose Alberto Escobar, Dra. María Cecilia Anzaldo Campos, Dr. Guillermo Arturo Félix Heredia, Dra. Samantha Torres Salinas.

Antecedentes: Desde la confirmación de los primeros casos de COVID-19 hasta noviembre de 2021, se notificaron 260,547,965 casos acumulados confirmados de COVID-19 a nivel global, incluyendo 5,195,833 defunciones. La vigilancia epidemiológica debe enfocarse principalmente en la detección inmediata de casos que cumplan con la definición operacional de la enfermedad, con la finalidad de contener la propagación del virus.

Objetivo: Determinar la eficacia en el diagnóstico de SARS-CoV-2 mediante la prueba rápida de detección de antígenos de COVID-19 en comparación con la RT-PCR en pacientes del Hospital General Regional No 20 (HGR 20).

Material y Métodos: Se realizó un estudio transversal, retrospectivo, en expedientes de pacientes con sospecha de SARS-CoV-2 a quienes se les realizó prueba RT-PCR y prueba rápida de detección de antígenos (PRDA), desde el 1° de diciembre 2020 al 30 de noviembre 2021; se realizó muestreo probabilístico, con aleatorización simple. Se determinó eficacia a través de sensibilidad (SENS), especificidad (ESP), valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN). Se realizó análisis bivariado con prueba Ji cuadrada; para su análisis con el programa SPSS versión 21.

Resultados: Se revisaron 97 expedientes encontrando 35 RTPCR positivas y 62 RTPCR negativas, así como 24 PRDA positivas y 73 PRDA negativas, con 22.7%. Encontrando una SENS del 91.67%, ESP del 82.19%, VPP de 62.86%, y VPN de 96.7%.

Conclusión: La PRDA cuenta con una alta sensibilidad y moderada especificidad, lo que respalda su validez y efectividad como prueba diagnóstica debido a su capacidad para detectar a los pacientes sintomáticos infectados de COVID-19 frente al Gold Estándar (RTPCR).

Palabras clave: COVID-19, SARS-CoV-2, Prueba rápida de detección de antígenos, PRDA, Reacción en Cadena de la Polimerasa con Transcripción Inversa, RT-PCR, sensibilidad, especificidad.

ABSTRACT

Title: Efficacy in the diagnosis of SARS-CoV-2 using the rapid antigen detection test for COVID-19 compared to RT-PCR in patients at a secondary level of care hospital.

Researchers: Jose Alberto Escobar, Dr. María Cecilia Anzaldo Campos, Dr. Guillermo Arturo Félix Heredia, Dr. Samantha Torres Salinas.

Background: From the confirmation of the first cases of COVID-19 to November 2021, a cumulative 260,547,965 confirmed cases of COVID-19 were reported globally, including 5,195,833 deaths. Epidemiological surveillance should focus primarily on the immediate detection of cases that meet the operational definition of the disease, in order to contain the spread of the virus.

Objective: To determine the efficacy in the diagnosis of SARS-CoV-2 using the rapid antigen detection test for COVID-19 compared to RT-PCR in patients at Hospital General Regional No 20 (HGR 20).

Material and Methods: A cross-sectional, retrospective study was carried out in the records of patients with suspected SARS-CoV-2 who underwent RT-PCR and rapid antigen detection tests (PRDA) from December 1, 2020, to November 30, 2021; probabilistic sampling was performed, with simple randomization. Efficacy was determined through sensitivity (SENS), specificity (ESP), positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV). Bivariate analysis was performed with Chi squared test; for analysis with SPSS version 21.

Results: 97 files were reviewed, finding 35 RTPCR positive and 62 RTPCR negative, as well as 24 positive PRDA and 73 negative PRDA, with 22.7%. Finding a SENS of 91.67%, ESP of 82.19%, PPV of 62.86%, and NPV of 96.7%.

Conclusion: The PRDA has a high sensitivity and moderate specificity, which supports its validity and effectiveness as a diagnostic test due to its ability to detect symptomatic patients infected with COVID-19 against the Gold Standard (RTPCR).

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, Rapid antigen detection test, PRDA, Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction, RT-PCR, sensitivity, specificity.

4. MARCO TEÓRICO

Introducción

Se cree que, a partir del doce de diciembre de 2019, inicio un brote de casos de neumonía atípica en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China. Cuando múltiples pacientes se presentaron con síntomas clínicos similares, incluyendo fiebre, tos, disnea, y neumonía atípica. (1)

Para el veintinueve de diciembre de 2019, fueron oficialmente reportados por hospitales locales, cuatro casos de "neumonía de etiología desconocida", de acuerdo con los mecanismos de vigilancia establecidos a partir de la epidemia de SARS entre 2002 – 2003, buscando la identificación oportuna de nuevos patógenos. Los cuatro casos tuvieron asociación epidemiológica ligada al mercado de mariscos Huanan, donde se vendían animales silvestres no acuáticos. (2)

Los estudios etiológicos iniciales dirigidos a los agentes comunes de la infección respiratoria aguda, la influenza aviar, el síndrome respiratorio agudo severo (SARS, del inglés, Severe Acute Respiratory Syndrome) y el síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS, del inglés, Middle East Respiratory Syndrome), arrojaron resultados negativos. El uso de métodos de secuenciación profunda, que no requieren información previa sobre el agente que se busca, así como el aislamiento en cultivo de células, seguido de microscopia electrónica y secuenciación profunda, demostró que se trataba de un agente viral nuevo, perteneciente al grupo de los coronavirus, y fue inicialmente llamado 2019-nCoV (novel coronavirus de 2019), genéticamente relacionado, pero distinto al agente del SARS. (3,4,5)

El siete de enero de 2020, una institución de investigación científica en China anunció que se trataba de una neumonía viral asociada al nuevo coronavirus (SARS-CoV-2), posteriormente nombrado COVID-19 por la Organización Mundial de la Salud (OMS). (6)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) oficialmente cambio el nombre de la enfermedad, de infección por nuevo coronavirus 2019 (2019-nCoV) a enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), el once de febrero del 2020. El comité internacional de taxonomía viral propuso el nombre de síndrome respiratorio agudo severo por Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), para el agente causal de la enfermedad por COVID-19. (7)

El trece de enero de 2020 se reportó el primer caso de COVID-19 fuera de China, en Tailandia. El quince de enero del 2021, el centro de control de enfermedades (CDC, del inglés, Centers for Disease Control) de China aumento la respuesta de emergencia a nivel 1. El veinte de enero del 2021, se confirmó el primer caso de COVID-19 en el estado de Washington, Estados Unidos, que estuvo ligado a un viaje reciente de Wuhan, China. Debido a la continua aparición de nuevos casos de COVID-19, el gobierno chino ordeno el completo cierre de Wuhan, el veintitrés de enero del 2021. Para el 30 de enero del 2021, la OMS había declarado estado de emergencia global, y el once de marzo del 2020, COVID-19 fue oficialmente declarado pandemia. (8,9)

Definiciones y etiología

Entre varias infecciones, las infecciones agudas del tracto respiratorio son las enfermedades más comunes, afectando a todos los individuos, sin importar su edad o sexo. (10) Sin embargo, en términos de contagiosidad y emergencia médica, las mayores infecciones están típicamente asociadas a virus sincitial respiratorio, influenza A o B, y coronavirus; que han causado varias epidemias y pandemias. (11) Aun, entre otros, los virus de la influenza y coronavirus indudablemente son causantes de más seria sintomatología. De hecho, algunos de las más serios y prolongados brotes de la historia y la actualidad, que han afectado grandes poblaciones, pero especialmente adultos mayores. (12)

El último brote de otra infección respiratoria aguda, COVID-19, ha traído nuevamente la atención del mundo hacia un virus mortal y puesto a prueba nuestra capacidad de tratar con la amenaza de virus altamente contagiosos incluyendo los coronavirus, conocidos como amenaza para la salud. (13)

Los coronavirus han sido conocidos por causar infecciones en humanos desde 1960; sin embargo, el potencial de estos virus para causar epidemias mortales ha sucedido desde las últimas dos décadas. COVID-19 es el tercer de los mayores brotes de enfermedades respiratorias relacionadas a coronavirus en los últimos veinte años, lo que ha perturbado el balance socioeconómico del mundo entero. SARS-CoV-2 pertenece a la familia Coronavirinae que pertenece al orden de los Nidovirales. (14) Dicha familia consta de dos subfamilias, Coronavirinae y Torovirinae. Los Coronavirinae se clasifican a su vez en cuatro géneros: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus, y Deltacoronavirus. Previamente, el género Betacoronavirus se subdividía en linajes A, B, C, y D. Ahora, estos han sido clasificados como subgéneros de Betacoronavirus – como Embecovirus (linaje A), Sarbecovirus (linaje B), Merbecovirus (linaje C), y Nobecovirus (linaje D). SARS-CoV-2 pertenece al género Betacoronavirus y subgénero Sarbecovirus. (15)

Siendo zoonosis, los coronavirus tienen la habilidad de transmitirse de animal a humano, y también de humano a humano a través de aerosoles. Hasta ahora, múltiples animales y aves han sido identificados como reservorios de estos virus, incluyendo camellos, cerdos, pavos, ratones, perros, murciélagos, gatos, entre otros. Sin embargo, entre estos animales, el murciélago es el más ampliamente conocido portador de infecciones humanas. (16,17)

Los coronavirus son virus monocatenarios de ARN positivo. Son viriones esféricos con una cobertura y superficie que asemeja una corona solar, basada en las proyecciones de sus proteínas de membrana, de ahí su nombre (del latín corona). (18) Es una partícula envuelta por una esfera pleomórfica. La envoltura viral consiste en una bicapa lipídica donde la membrana (M), envoltura (E), y proteínas puntiformes (S) están unidas. (19) La glucoproteína S es una proteína transmembrana tipo 1, que consta de dos subunidades funcionales, S1 y S2. S1, comprende un dominio de unión a receptores (RBD, por sus siglas en inglés) responsable de la unión a los receptores de la célula hospedera. S2 contiene elementos necesarios para la fusión del virus. (20,21,22,23,24) Un subconjunto de coronavirus (en particular Betacoronavirus) posee también una proteína

puntiforme de superficie llamada hemaglutinina esterasa (HE). (25) Dentro de la envoltura existe la nucleocápside, que está formada de múltiples copias de la nucleocápside proteica (N). Esta proteína está unida al RNA genómico de cadena sencilla. (26) La envoltura bilipídica, proteínas de membrana, y nucleocápside protegen al virus mientras se encuentra fuera de la célula hospedera. (27)

Al igual que otros coronavirus, SARS-Cov-2 es un virus ARN de cadena simple que utiliza proteínas puntiformes para unirse a las células del epitelio pulmonar humano. La estructura a la que se une el receptor de unión del virus, el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2, del inglés; angiotensin-converting enzyme 2), es la misma que la del brote SARS-CoV en 2003. (28) Son estos mismos receptores los que actúan como puertos de unión para las proteínas puntiformes del SARS-CoV-2, permitiendo la fusión de las membranas viral y celular. A partir de ahí, el virus "secuestra" a la célula; integrando su propio ARN dentro de la replicación celular, facilitando la propagación del virus. El virus entonces es capaz de proliferar a través del cuerpo, provocando la respuesta inmune, y la infección de la persona. (29,30)

Una característica de los coronavirus es el uso de sus glucoproteínas puntiformes homotriméricas ancladas a membrana (proteína "S", del inglés; Spike) para mediar su unión con los receptores en las células del huésped. (31) La proteína S se divide en dos subunidades durante la infección celular; la subunidad S1, que contiene dos dominios de unión a receptores (RBDs, del inglés; receptor-binding domains) que le permiten al virus la unión a la célula hospedera, y la subunidad S2, que resulta crítica para la fusión con la membrana celular. (32)

El receptor de la célula hospedera para la subunidad S1 de la proteína S, ACE2, es una proteína transmembrana localizada en las células epiteliales del tejido pulmonar, cardíaco, renal, e intestinal. (33) Su función fisiológica primaria es la de regular la maduración de la hormona angiotensina, que ayuda a regular la vasoconstricción y la presión sanguínea. (34) Por lo tanto, la expresión de la ACE2 tiene efectos antiinflamatorios protectores contra la lesión pulmonar, mientras que la saturación de esta, por la unión del SARS-CoV o el SARS-CoV-2, tiene efectos

proinflamatorios, que promueven la lesión pulmonar severa aguda sintomática de la infección por estos virus. (35,36)

Después de la unión de la subunidad S1 con el receptor ACE2 de la célula diana, los dominios de replicación HR1 y HR2 de la subunidad S2 se combinan para formar un paquete nuclear de seis hélices que acercan las membranas viral y celular para la fusión de estas. (37) Tras la fusión de las membranas, el RNA del genoma viral es liberado dentro del citoplasma de la célula receptora, donde es transcrito en un complejo de replicación que a su vez transcribe el RNA viral proteínas accesorias y estructurales. Estas proteínas son expulsadas por exocitosis para la propagación viral a las células adyacentes, esparciendo la infección a través del organismo del huésped. (38,39)

Fisiopatología

El mecanismo de detección inmune innata sirve como la primera línea de defensa, que constituye un aspecto esencial de la inmunidad contra los virus. (40) Esta vía es iniciada a través de la unión a receptores reconocedores de patrones (PRRs, del inglés, pattern recognition receptors), los cuales tras su activación activan la secreción de citocinas, siendo más importantes el interferón (INF) tipo I y III. Sin embargo, los SARS-CoVs han desarrollado varios mecanismos para inhibir la inducción y señalización del INF-I, y también se ha sugerido la carencia de señalización para INF-I/III de las líneas celulares infectadas, principalmente las células bronquiales. (41) Por lo tanto, los tejidos primariamente infectados se caracterizan por la proliferación viral resultante en la muerte celular, y liberación viral, seguida por el reclutamiento celular, y la generación de inmunocomplejos y daño orgánico asociado. (42)

Adicionalmente se activa la respuesta humoral (células B) evidenciada por la detección de inmunoglobulinas virales específicas (IgM, IgG, e IgA), neutralizando la IgG-anticuerpo en los días siguientes a la infección. Se ha demostrado la seroconversión de COVID-19 entre los siete a catorce días posteriores al inicio de los síntomas, con persistencia de anticuerpos en las semanas siguientes al aclaramiento viral. (43,44,45)

Los casos de mayor severidad muestran una "tormenta de citocinas" caracterizada por una mayor concentración séricas de citocinas proinflamatorias. (46) Anticuerpos IgG, IgM, e IgA específicos contra SARS-CoV-2 pueden ser detectados en la mayoría de los pacientes. (47)

Cuando el virus entra en la célula, su antígeno es presentado por las células presentadoras de antígeno (APCs, por sus siglas en inglés, antigen-presenting cells) como células dendríticas y macrófagos. Esto lleva a la activación de la respuesta humoral y celular, mediados por células B y T específicas del virus. (48) La presentación del antígeno ocurre mediante el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC, del inglés, major histocompatibility complex) en la superficie de las APCs y es reconocido por los linfocitos T citotóxicos específicos del virus. (49) Una vez que los linfocitos TDC4+, son activados causan la liberación de citocinas y quimiocinas. Si esta producción de citocinas es exagerada, puede llevar al síndrome de tormenta de citocinas. (50)

La lesión pulmonar aguda, incluyendo el síndrome de distrés respiratorio agudo severo, es una consecuencia común del síndrome de tormenta de citocinas. Esto se ha demostrado en pacientes con infección por SARS-CoV-2 con el desarrollo de lesión pulmonar difusa, inflamación, y retención de líquido, que pueden derivar en la muerte. (51)

La interleucina 6 (IL-6) requiere de especial atención, ya que juega un papel clave en el síndrome de tormenta de citocinas. Tiene efectos anti y proinflamatorios. Se une a sus receptores solubles transmembrana, provocando la activación de la respuesta inflamatoria, potencialmente llevando al síndrome de tormenta de citocinas. (52) Los niveles de IL-6 han mostrado ser más elevados en pacientes con enfermedad complicada, la mayoría de esos pacientes requiriendo de manejo en la unidad de cuidados intensivos, en comparación con aquellos pacientes con enfermedad leve, mayores niveles de IL-6 se asocian una con mayor incidencia de mortalidad. (53)

Trastornos de la coagulación y coagulación intravascular diseminada son característicos de falla orgánica en condiciones como sepsis, las cuales son

principalmente mediadas por citocinas proinflamatorias. (54) La trombocitopenia, elevados niveles de dímero D, y los defectos en las funciones de coagulación, están ligadas a un pobre pronóstico y pueden contribuir a la falla orgánica severa y muerte de pacientes infectados con COVID-19. Se han observado trombos y microtrombos en pulmones, extremidades inferiores y manos, cerebro, corazón, hígado y riñones, en pacientes infectados por COVID-19. (55,56,57)

Transmisión y cuadro clínico

Los síntomas clínicos suelen ocurrir más comúnmente entre el cuarto y quinto día desde la exposición al virus, sin embargo, algunos estudios han demostrado que el periodo de incubación puede extenderse hasta catorce días. (58) Los síntomas más comúnmente hasta ahora reportados en la literatura incluyen fiebre, tos, fatiga, y disnea, similares a otras infecciones virales incluyendo influenza estacional. (59) Otras manifestaciones menos comunes incluyen síntomas gastrointestinales, tales como náusea y diarrea. (60) Anosmia y disgeusia también han sido reportados en pacientes infectados con SARS-CoV-2, y de acuerdo con un estudio seccional cruzado, en la mayoría de los casos estos, preceden la aparición de los otros síntomas. (61)

Diferentes tipos de coronavirus son comúnmente encontrados en varios animales domésticos, como enfermedades respiratorias en perros (coronavirus respiratorio canino), infecciones gastrointestinales en bovinos, caninos, felinos y aves, entre otros animales domésticos. (62) Entre los pacientes infectados, COVID-19 es principalmente transmitido a través del contacto con gotas que contienen partículas virales. (63) Las gotas son cualquier medio en que los humanos pueden liberar el virus, como tos, estornudos, y moco. Generalmente no pueden viajar más de dos metros de su origen, sin embargo, las investigaciones del efecto aerodinámico en el esparcimiento de las gotas sugieren que la actividad física rápida, como correr o ciclismo, incrementan la distancia en que pueden ser esparcidas. (64) Generalmente se piensa que las gotas no flotan en el aire, en un estudio, se encontró que el SARS-CoV-2 puede permanecer en el aire durante al menos tres horas en condiciones experimentales. También puede transmitirse por el contacto con superficies contaminadas y subsecuentemente al tocarse la cara

(transmisión mediada por fómites). Dependiendo del material, las superficies contaminadas han demostrado ser infecciosas desde varias horas hasta tres días. (65)

De acuerdo con la evidencia actual, la OMS reporta que la transmisión del SARS-CoV-2 ocurre por gotas de la vía respiratoria y sus rutas de contacto. Transmisión directa por gotas infecciosas dentro de un metro de distancia con una persona infectada, con tos y estornudos. A través del contacto indirecto con fómites en las superficies inmediatas alrededor de la persona infectada. Transmisión aérea en procedimientos generadores de aerosoles, como intubación endotraqueal, resucitación cardiopulmonar, nebulizaciones, entre otros. (66)

La transmisión del virus también puede suceder durante el periodo de incubación en los pacientes presintomáticos, y en pacientes asintomáticos (quienes nunca desarrollan sintomatología), quienes pueden contribuir mayormente a la transmisión del virus, como algunos estudios lo han sugerido. (67,68,69)

COVID-19 es una enfermedad respiratoria con síntomas similares a la influenza, manifestados con tos seca, fiebre, cefalea intensa, y cansancio. Los individuos infectados por SARS-CoV-2 muestran una amplia sintomatología desde enfermedad respiratoria leve a severa con casos críticamente enfermos llevando a la disfunción orgánica, cardíaca, renal, hepática, y síndrome de distrés respiratorio agudo, que pueden resultar a largo plazo, en disminución de la función pulmonar y arritmias; eventualmente algunos casos críticos podrían llevar a la muerte. (70,71)

COVID-19 muestra un rango de manifestaciones clínicas, desde resfriado leve hasta condiciones que amenazan la vida. La fase inicial de la enfermedad está caracterizada clínicamente por la aparición de tos, fiebre mialgias y malestar general. Los exámenes de laboratorio muestran neutrofilia, con conteo linfocitario normal o disminuido y proteína C reactiva elevada. (72) En un periodo aproximado de una semana desde la infección, se espera la elevación de la respuesta inmune adaptativa. En algunos pacientes esta inmunidad esta retrasada debido a factores de riesgo individuales como edad avanzada; y comorbilidades como diabetes, hipertensión arterial, cardiopatías, y obesidad. (73) Este factor podría ser el

principal causante de las complicaciones de la COVID-19, que ocurren alrededor del día doce de infección. En ese momento es cuando incrementan las citocinas proinflamatorias circulantes y se acumulan células inflamatorias en los órganos diana, particularmente en los pulmones, causando lesión tisular sin proveer de algún control sobre la infección. (74)

El COVID-19 provoca ambas, neumonía y síndrome respiratorio agudo. Otras complicaciones pueden incluir, lesión cardíaca y renal, así como infección secundaria y respuesta inflamatoria sistémica. Se ha revelado que no existe inmunidad protectora contra el virus, y este es capaz de escapar a la respuesta inmune innata. (75)

Diagnóstico

Los diagnósticos se pueden utilizar de diversas formas, los llamados casos de uso. Estos incluyen el triage de individuos sintomáticos en un entorno endémico, triage de individuos en riesgo presintomáticos y asintomáticos, pruebas confirmatorias, diagnóstico de individuos sintomáticos, diagnóstico diferencial, muestreo de pacientes con exposición previa a SARS-CoV-2, vigilancia en sitios de brote previo o potencial y monitoreo ambiental. Los casos de uso determinan la forma de optimizar las pruebas diagnósticas. (76)

El cuadro clínico del nuevo SARS-CoV-2 (o COVID-19) es altamente variable de un individuo a otro. Por lo tanto, su diagnóstico certero representa un reto. Sospechado principalmente en historia epidemiológica, manifestaciones clínicas, y confirmado por una variedad de métodos diagnósticos, incluyendo laboratorios, tomografía computarizada, amplificación de ácidos nucleicos (NAAT, del inglés; nucleic acid amplification test), y técnicas serológicas. (77,78)

El SARS-CoV-2 es un virus ARN, por lo tanto, todos los formatos disponibles para la detección de ARN pueden ser potencialmente aplicables para la detección del virus. (79) Para la adaptación hacia los formatos de detección diagnóstica de ADN más frecuentemente utilizados, el genoma viral necesita ser transcrito en ADN complementario por transcriptasa inversa. Actualmente, la prueba preferida para la

detección de SARS-CoV-2 es una amplificación de ADN por PCR, y las versiones en tiempo real de tales pruebas fueron las primeras en estar disponibles. (80)

Para la detección temprana de la infección por SARS-CoV-2, se recomienda la toma de muestras por hisopado nasofaríngeo y/u orofaríngeo, lavado broncoalveolar, esputo, aspirado bronquial, o sangre. (81,82,83)

Actualmente, el examen Transcriptasa reversa de reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR, por sus siglas en inglés), es la prueba estándar de oro para diagnosticar el SARS-CoV-2. (84)

Durante el brote de SARS-CoV, diferentes pruebas serológicas, incluyendo exámenes de inmunofluorescencia (IFA, del inglés; immunofluorescence assays), exámenes de inmunoabsorción ligados a enzimas (ELISA, del inglés; enzyme linked immunosorbent assays), y análisis Western blot (WB), han sido desarrollados. Algunos estudios sugieren que los exámenes basados en virus IFA y ELISA son altamente sensitivos (85–100%) pero carecen de especificidad. (85,86) Los investigadores también sugieren que los estudios basados en proteínas recombinantes como WB y ELISA son altamente sensibles (73–100%) pero tienen una baja a moderada especificidad. (87,88)

Actualmente la forma diagnóstica más prevalente utiliza la cuantificación de RT-PCR. (89) Esta prueba ha sido ampliamente utilizada para combatir la pandemia en países como Estados Unidos, Hong Kong, Alemania, Italia y Corea del Sur. (90,91) La prueba requiere de un hisopado nasofaríngeo para reunir material genético que revelara si el paciente tiene o no el virus. El mecanismo diagnóstico requiere del aislamiento de ARN y posteriormente la producción de copias de ARN en ADN complementario de cadena simple (cDNA, del inglés; complementary DNA). (92) Finalmente se realiza la PCR para amplificar el cDNA para su análisis, lo que, en concreto, lleva unas horas para completarse. (93) Una consideración importante para este método diagnóstico es discernir entre los resultados falsos positivos y los falsos negativos, que por lo general resultan de la contaminación de la muestra. (94)

Uno de los más comunes y rápidos métodos serológicos de diagnóstico es el inmunoensayo de flujo lateral, que toma una muestra genética del paciente y evalúa si este tiene o no anticuerpos contra el virus. (95) Este examen, sin embargo, no es para determinar si el paciente tiene la enfermedad actualmente, sino en su lugar, evalúa si este tiene anticuerpos contra la enfermedad, lo que indicaría que ha montado una respuesta inmune contra el patógeno en el pasado. (96,97) Otra opción diagnóstica viable, debido a su sensibilidad y su alto rendimiento, es la prueba ELISA. (98) Sin embargo, algunos de estos ensayos serológicos producidos al inicio de la pandemia, carecen de especificidad, lo que resulta en la generación de falsos positivos, llevando niveles sobreestimados de infección. (99) Han emergido ensayos con mayor especificidad, que proveen una imagen más amplia de los niveles de infección en asintomáticos y casos leves de SARS-CoV-2, a través de la detección de anticuerpos antivirales que persisten por meses e incluso años después del aclaramiento viral. Juntos, las pruebas serológicas sirven como indicador de cuanto se ha esparcido el virus, mientras que la RT-PCR muestra quienes tienen la enfermedad actualmente. (100)

También se han desarrollado pruebas rápidas de detección de antígenos (PRDA), para detectar la enfermedad activa, a pesar de ello, existe un limitado número disponible de estas pruebas. (101,102) Sin embargo, en comparación con la RT-PCR, las PRDA carecen de sensibilidad, y debido al incremento en los resultados falsos negativos, son consideradas como adyuvantes en conjunto con la RT-PCR. (103,104)

Las pruebas de anticuerpos pueden tener un rol principalmente complementario con la RT-PCR en el diagnóstico de COVID-19, en aproximadamente 10 días o más después de la aparición de los síntomas, en la valoración de infecciones previas y definiendo la dinámica de la respuesta humoral individual de cada paciente o en cohortes de pacientes bajo cierto tratamiento. (105,106) Los ensayos inmunológicos, como ensayos de flujo lateral, son usualmente diseñados para la detección de anticuerpos IgA, IgM y/o IgG, o antígenos virales. (107,108)

La especificidad de una prueba es su capacidad para determinar exclusivamente el compuesto que se pretende medir en presencia de componentes o sustancias interferentes en condiciones de laboratorio bien controladas. La sensibilidad a menudo describe la cantidad más baja del compuesto que se puede medir con precisión a través de una prueba. La especificidad y sensibilidad adecuadas conducirán a un rendimiento clínico óptimo. (109,110)

La Autorización de Uso de Emergencia (EUA, del inglés; Emergency Use Authorization) de la Administración de Drogas y Alimentos (FDA, del inglés; Food and Drug Administration) de los EE. UU. Cubre la mayoría de los parámetros de calidad de prueba más comunes (p. ej., sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, solidez y reproducibilidad). Más de 160 pruebas han sido aprobadas y provistas con la etiqueta EUA, y más del 80% de estas fueron pruebas moleculares, y el resto fueron pruebas de detección de anticuerpos y una pequeña cantidad de pruebas de detección de antígenos. (111,112)

El diagnóstico de COVID-19 es un paso importante para el rastreo del virus y su epidemiología. Actualmente, las técnicas moleculares son más adecuadas que las pruebas sindrómicas y la tomografía computarizada (TC) porque pueden marcar e identificar patógenos específicos. Sin embargo, no son aplicables en infecciones asintomáticas y estudios epidemiológicos, mientras que las pruebas serológicas se pueden utilizar para el diagnóstico, vigilancia poblacional y respuestas a la vacunación. (113)

Se ha reportado que las pruebas serológicas son significativas y aplicables para el diagnóstico de casos sospechosos con RT-PCR negativa y para la detección de infecciones asintomáticas. (114) Otra aplicación de las pruebas serológicas es la vigilancia serológica a nivel local, regional, estatal y nacional, y la identificación de aquellos que ya han tenido el virus y, por lo tanto, pueden ser inmunes. Los ensayos también son importantes para el rastreo de contactos y para verificar la inmunidad protectora humoral en pacientes recuperados y candidatos a receptores de vacunas. (115)

El ARN del SARS-CoV-2 se puede detectar mediante RT-PCR obtenida por hisopado nasofaríngeo. Se recomienda la toma de muestra en personas asintomáticas. En pacientes sintomáticos se debe recolectar muestra de ambas fosas nasales. Si no es posible la toma de muestra nasofaríngea se recomienda tomar una muestra orofaríngea. También se recomienda recolectar esputo en pacientes con tos productiva, sin embargo, no se recomienda la inducción de esputo. En pacientes intubados, se deberá tomar un lavado bronquio-alveolar. (116)

La prueba rápida en el lugar de atención para el SARS-CoV-2, que también es una prueba basada en IgG / IgM con un tiempo de resultado de 20 minutos, ha mostrado una buena especificidad del 88,9% pero una baja sensibilidad del 36,4%, lo que la convierte en una prueba menos eficaz para el cribado de pacientes. (117)

Hallazgos radiográficos y otros estudios de imagen. Hasta el 50% de los pacientes pueden tener una radiografía de tórax (RxT) normal, especialmente en las primeras etapas de la enfermedad. Sin embargo, para aquellos que desarrollan neumonía, los hallazgos típicos de la RxT revelan opacidades en parches periféricos bilaterales. La TC de tórax de alta resolución es más sensible, especialmente en las primeras etapas. (118) Los hallazgos incluyen opacidades parcheadas en vidrio deslustrado, de predominio basal periférico. Puede haber áreas de consolidación, especialmente a medida que avanza la enfermedad. Características similares a neumonía organizada. Estos hallazgos no son específicos de COVID-19 y pueden observarse en otras neumonías víricas. Por lo tanto, la TC de tórax no debe utilizarse como prueba de detección en sospecha de COVID-19, sino como evaluación de progresión clínica. (119)

Algunos estudios también han señalado las desventajas de las técnicas basadas en RT-PCR. Un ejemplo muy elemental de esto se informó en un caso en el que dos pacientes que estaban infectados con SARS-CoV-2 arrojaron resultados negativos de RT-PCR, lo que llevó a los autores a sugerir la tomografía computarizada de tórax como una parte esencial del diagnóstico clínico. (120)

También se han informado por separado problemas similares con una alta tasa de falsos negativos de las pruebas de RT-PCR en pacientes durante el curso de la progresión de la enfermedad y el tratamiento. (121) Tales observaciones han promovido recomendaciones para incluir parámetros clínicos como el diagnóstico por TC como factor a considerar además de los ensayos antes mencionados al tomar decisiones sobre el alta del paciente, evaluación de la recuperación y respuesta a los protocolos de tratamiento. Un estudio retrospectivo llegó a conclusiones similares a favor de la TC, atribuyendo una sensibilidad del 97.2% a la TC, frente al 83.3% de la RT-PCR. (122)

Una revisión sistemática y un metaanálisis de pacientes infectados, establece los síntomas clínicos más comunes como fiebre, tos, dolor torácico, fatiga y disnea, junto con características de imagen importantes como opacidades en vidrio esmerilado y neumonía bilateral. (123)

Este último proporciona un tratamiento más completo en el que se estudiaron más de doscientos pacientes para informar que los lóbulos pulmonares múltiples bilaterales tanto en la periferia como en la parte inferior de los pulmones estaban presentes en más del 94,98% de los casos. (124) Adicionalmente, se identificaron opacidades en vidrio deslustrado y realce vascular características, así como fibrosis, atrapamiento aéreo y engrosamiento del tabique interlobulillar. (125) Además, los datos de la TC basados en puntos temporales pueden ser una herramienta invaluable para determinar la progresión de la enfermedad, respuesta al tratamiento, desarrollo de complicaciones y comprensión de la fisiopatología de la enfermedad. (126)

Un estudio que comparó la sensibilidad de la TC de tórax con la RT-PCR informó que la TC de tórax tenía una sensibilidad del 98% para COVID-19, mientras que la sensibilidad de la RT-PCR fue del 71% cuando se analizaron 51 pacientes en 3 días. El estudio también sugirió que la TC de tórax podría usarse como un método de diagnóstico temprano de enfermedades respiratorias como COVID-19, mientras que la RT-PCR podría mantener su posición como estándar de referencia. (127)

Ultrasonido en el punto de atención. Especialmente útil para evaluar el pulmón en aquellos pacientes en la UCI, observando, presencia de líneas B, consolidaciones con broncograma aéreo, derrame pleural y la función cardíaca sin el riesgo de tener que transportar pacientes críticamente enfermos para procedimientos radiológicos y evitar la exposición innecesarios. (128)

Tratamiento

El manejo depende principalmente de la gravedad de la enfermedad y se centra en los siguientes principios: confinamiento en un lugar adecuado; medidas de prevención y control de la infección; tratamiento de los síntomas; cuidados de soporte optimizados; y soporte vital orgánico en enfermedad grave o crítica. (129) Por lo general, los pacientes con enfermedades asintomáticas o leves pueden ser atendidos en su domicilio o en un centro comunitario. Los pacientes con enfermedades críticas requieren cuidados intensivos; se debe implicar al equipo de cuidados intensivos en la toma de decisiones sobre el ingreso en la unidad de cuidados críticos cuando sea necesario. (130)

Monitorizar a los pacientes estrechamente para detectar signos de avance de la enfermedad. Proporcionar alivio de los síntomas según sea necesario (fiebre, tos, disnea, ansiedad, delirio o agitación). Iniciar los cuidados de soporte, de acuerdo con la presentación clínica. Esto podría incluir oxigenoterapia, fluidoterapia intravenosa, tromboprolifaxis, oxígeno de alto flujo, ventilación mecánica invasiva o no invasiva, u oxigenación de membrana extracorpórea. (131)

Actualmente, existe una variedad de opciones terapéuticas disponibles o en evaluación para el tratamiento de COVID-19, bajo la etiqueta EUA emitida por la FDA. Que incluyen medicamentos antivirales (p. Ej., Remdesivir), anticuerpos monoclonales anti-SARS-CoV-2 (p. Ej., Bamlanivimab / etesevimab, casirivimab / imdevimab), medicamentos antiinflamatorios (p. Ej., Dexametasona), y agentes inmunomoduladores (p. ej., baricitinib, tocilizumab). (132)

ANTECEDENTES

Desde la confirmación de los primeros casos de COVID-19 hasta la semana epidemiológica 47 (terminando en el día 27 de noviembre de 2021), se notificaron 260,547,965 casos acumulados confirmados de COVID-19 a nivel global, incluyendo 5,195,833 defunciones. El 37,1% de los casos y 45,2% de las defunciones globales fueron notificadas por la Región de las Américas. (133)

En el panorama nacional mexicano, se notificó que los casos totales acumulados ascienden a 3,908,534 los cuales incluyen casos y defunciones con asociación o dictaminación clínica-epidemiológica desde la semana epidemiológica 1 del 2020 a la 49 del 2021, de los cuales 295,893 fueron las defunciones totales por COVID-19. La tasa de incidencia de casos acumulados es de 3,030.5 por cada 100,000 habitantes. (134)

En Baja California a la fecha, se reporta un total de casos de 87,860 de los cuales 10,764 han sido defunciones. Se notificó que los casos que corresponden a Tijuana específicamente ascienden a 31,961 y de los cuales 4,704 corresponden a defunciones totales. (135)

Chaimayo et al., estudió la prueba rápida de detección de antígenos para SARS-CoV-2 en comparación con la prueba RT-PCR en tiempo real para el diagnóstico de COVID-19 en Tailandia, en donde se mostró una sensibilidad (98.33%; IC del 95%, 91.06 – 99.96%) y especificidad (98.73%; IC del 95%, 97.06 – 99.59%) en comparación con la prueba RT-PCR. Concluyendo el gran potencial y beneficio del uso de las pruebas rápidas como pruebas de uso rutinario para el diagnóstico de esta enfermedad. (136)

Peña et al., compararon la prueba rápida de antígeno (RAT, del inglés Rapid Antigen Test) del SARS-CoV-2 con la RT-PCR en 842 individuos asintomáticos de Tarapacá, Chile, obteniendo como resultados una sensibilidad del 69.86%, especificidad del 99.61%, con un valor predictivo positivo del 94.44% y un valor predictivo negativo del 97.22%. Respaldando el hecho de que la RAT podría tener

un impacto significativo en la identificación de portadores asintomáticos en áreas que carecen de RT-PCR. (137)

Jian et al., compararon 2096 muestras analizadas con la prueba RAT contra los resultados de RT-PCR, de las cuales 70 (3.33%) fueron positivas y 2026 (96.7%) negativas. La sensibilidad y la especificidad de la prueba RAT fueron 76.39% y 99.26% respectivamente. Concluyendo que la prueba rápida combinada con RT-PCR como una herramienta de detección doble confirmatoria puede facilitar la prevención de la transmisión comunitaria durante esta emergencia sanitaria. (138)

Diez Flecha et al., analizaron 61 muestras de exudado nasofaríngeo mediante RAT y RT-PCR en una residencia de adultos mayores; encontrando una sensibilidad del 73.5% (IC 95% 58.9 – 85.1) para la prueba rápida, y una especificidad del 100% (IC 95% 54.1 – 100.0); llegando a la conclusión que las PRDA son lo suficientemente sensibles y específicas para ser utilizadas como pruebas de cribado. (139)

Fenollar et al., en su estudio de evaluación de la prueba rápida para detección de antígenos COVID-19, demostraron una sensibilidad global del 75.5% y del 45.5% en pacientes asintomáticos; sin embargo, en lo relativo a la especificidad observada, fue del 94.9%. Concluyendo que la PRDA puede ser de gran utilidad como prueba de cribado cuando RT-PCR no esté disponible o sea insuficiente, particularmente en pacientes sintomáticos. (140)

Bulilete et al., en su estudio de la prueba rápida de antígenos Panbio™, con la evaluación más grande a nivel mundial en muestras de pacientes sintomáticos y asintomáticos, demostraron una sensibilidad de 71.4% (95% CI: 63.1%, 78.7% y una especificidad del 99.8% (95% CI: 99.4%, 99.9%). (141)

Existe a nivel mundial, una gran cantidad de estudios científicos que demuestran la validación de las pruebas rápidas de detección de antígenos para el diagnóstico de COVID-19, y aunque las PRDA son rápidas y sencillas, la OMS recomienda su uso solo si su validez interna consta de una sensibilidad y especificidad superiores al 80% y 97%, respectivamente, y cuando existan limitaciones para la realización de RT-PCR o los tiempos de respuesta sean largos. (142)

5. JUSTIFICACIÓN

Magnitud

En el panorama nacional mexicano, se notificó que los casos totales acumulados ascienden a 3,908,534 los cuales incluyen casos y defunciones con asociación o dictaminación clínica-epidemiológica desde la semana epidemiológica 1 del 2020 a la 49 del 2021, de los cuales 295,893 fueron las defunciones totales por COVID-19. La tasa de incidencia de casos acumulados es de 3,030.5 por cada 100,000 habitantes. (134)

En Baja California a la fecha, se reporta un total de casos de 87,860 de los cuales 10,764 han sido defunciones. Se notificó que los casos que corresponden a Tijuana específicamente ascienden a 31,961 y de los cuales 4,704 corresponden a defunciones totales. (135)

Trascendencia

De no contar con una herramienta diagnóstica, eficaz y confiable, no será posible realizar el diagnóstico oportuno, y por tanto limitar el contagio y crecimiento exponencial en morbilidad y mortalidad de la enfermedad por COVID-19. Lo que se verá reflejado en ausentismo escolar y laboral, en consecuencia, la disminución en los ingresos y la producción de bienes y servicios para las familias, y sus integrantes, incluyendo los individuos que son dependientes de otros para subsistir. Se ve afectada entonces la calidad y expectativa de vida no solo del enfermo sino de la familia, y la sociedad de la que forma parte.

Vulnerabilidad

Posterior a lograr el aislamiento de la nueva cepa de coronavirus y realizar la secuenciación genética, esta se puso a disposición de la OMS facilitando a los laboratorios de diferentes países la producción de pruebas diagnósticas de PCR específicas para detectar la infección. La vigilancia epidemiológica de la enfermedad respiratoria viral debe enfocarse principalmente en la detección inmediata de casos que cumplan con la definición operacional de sospechosos, con la finalidad de contener la propagación del virus. (143) Si bien la técnica

molecular estándar para detectar SARS-CoV-2 es la RT-PCR se requieren pruebas rápidas que disminuyan el tiempo de espera entre la toma de muestras y la entrega de resultados, con la finalidad de descartar casos sospechosos, mejorar el pronóstico clínico y contener el contagio de la infección. (144) Existen estudios que comparan y describen con evidencia científica la precisión diagnóstica de las pruebas rápidas de detección de antígenos para SARS-CoV-2 de la misma manera que se pretende demostrar en el presente estudio.

Al contar con herramientas confiables para realizar un diagnóstico eficaz, es posible en primera instancia limitar el contagio de terceros y también ofrecer una terapéutica adecuada al enfermo.

Factibilidad

Es factible realizar la presente investigación, ya que el Hospital General Regional numero 20 (HGR 20) fue hospital de reconversión atendiendo a población infectada con SARS-CoV-2. Al tratarse de un estudio observacional retrospectivo no representa un mayor costo, más allá del análisis científico de los resultados previamente obtenidos en la realización previa de pruebas rápidas en comparación con el estándar de oro (RT-PCR), realizadas a la población sintomática y de sospecha en el periodo establecido, con la finalidad de evaluar la eficacia de las pruebas rápidas.

Beneficio

Con este estudio se busca evaluar la eficacia de la prueba rápida disponible ya aplicada, en caso de ser eficaz, se beneficiará a la población en general, la unidad médica al reducir el consumo monetario en pruebas más sofisticadas con resultado similar, que no afectan en el manejo de los pacientes, la disminución del contagio de terceros, beneficiando de esta manera la economía social en general, disminuyendo el gasto en el tratamiento de la enfermedad, la morbilidad, la mortalidad y la estancia hospitalaria. De resultar ineficaz para el diagnóstico adecuado, confiable y oportuno, podrá entonces prescindirse de la prueba rápida, evitando así un gasto innecesario en el proceso de diagnóstico, prevención y tratamiento del COVID-19.

Dada la situación actual frente a la pandemia por COVID-19, tanto a nivel mundial, como nacional y estatal, es imperativo el adecuado diagnóstico de los pacientes tanto sintomáticos como asintomáticos, en vista a que se ha demostrado que todos son potencialmente contagiosos. De ahí la importancia de verificar la efectividad, en tanto a sensibilidad y especificidad de las pruebas diagnósticas disponibles utilizadas en nuestro medio.

6. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A partir de la primera ola de la pandemia por COVID-19, a principios de febrero del 2020, en México, el HGR 20, fue reconvertido como centro de atención para pacientes con enfermedad respiratoria y sospecha de infección por COVID-19. Variando de hospital híbrido, hospital COVID, y hospital para población en general, de acuerdo con los semáforos epidemiológicos de población, publicados periódicamente por el diario oficial de la federación. Atendiendo durante este periodo a pacientes con sospecha epidemiológica de infección por SARS-CoV-2, al tratarse de un cuadro clínico poco específico, se hizo evidente la necesidad de herramientas para el apoyo y cribado diagnóstico, destacando entre las disponibles la prueba estándar de oro RT-PCR y las PRDA.

Como parte del abordaje diagnóstico del SARS-CoV-2, se requiere de la aplicación adecuada de las pruebas diagnósticas disponibles, en grandes volúmenes, y la rápida utilización de los resultados para la implementación de la terapéutica apropiada y prevención de la propagación del virus.

Por lo tanto, es necesario contar de manera oportuna con la o las herramientas diagnósticas adecuadas, las cuales deben ser accesibles, rápidas y confiables.

Con base en lo anterior, se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la eficacia en el diagnóstico de SARS-CoV-2 mediante la prueba rápida de detección de antígenos de COVID-19 en comparación con la RT-PCR en pacientes del HGR 20?

7. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar la eficacia en el diagnóstico de SARS-CoV-2 mediante la prueba rápida de detección de antígenos de COVID-19 en comparación con la RT-PCR en pacientes del HGR 20.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Conocer las características sociodemográficas de la muestra estudiada.
- Medir la frecuencia de realización de pruebas de detección rápida de antígenos en la muestra estudiada.
- Identificar la frecuencia de realización de prueba RT-PCR en muestra estudiada.
- Conocer la sensibilidad de la prueba rápida de detección de antígenos (PDRA).
- Medir la especificidad de la prueba rápida de detección de antígenos (PDRA).
- Determinar el valor predictivo positivo (VPP) de la prueba rápida de detección de antígenos (PDRA).
- Analizar el valor predictivo negativo (VPN) de la prueba rápida de detección de antígenos (PDRA).

8. HIPÓTESIS

Hipótesis de investigación

La prueba rápida de detección nasofaríngea de antígenos COVID-19 es eficaz en el $\geq 80\%$ de los casos para el diagnóstico de SARS-CoV-2 comparada con el estándar de oro diagnóstico RT-PCR en tiempo real en pacientes del HGR 20.

Hipótesis nula

La prueba rápida de detección nasofaríngea de antígenos COVID-19 no es eficaz en $\geq 80\%$ de los casos para el diagnóstico de SARS-CoV-2 comparada con el estándar de oro diagnóstico RT-PCR en tiempo real en pacientes del HGR 20.

9. MATERIAL Y MÉTODOS

Clasificación del estudio: Observacional, transversal, correlacional, retrospectivo.

Lugar: HGR 20. Tijuana, Baja California.

Periodo: Primero de diciembre 2020 a 30 de noviembre 2021

Población: Expedientes de pacientes ≥ 18 años atendidos por sospecha de infección por COVID-19 en el HGR 20, con resultado de prueba RT-PCR validado positivo y negativo, y con reporte de resultado de PRDA positivo y negativo.

Tipo de muestra: Probabilística, con muestreo aleatorio simple.

Tamaño de muestra: Se calculó el tamaño de muestra para la frecuencia en una población; utilizando la herramienta de calculadora en línea para determinar tamaño de muestra de Epi-Info, de código abierto del Centro de Control de Enfermedades (CDC) de estados Unidos. Obtenido en: <https://www.openepi.com/SampleSize/SSPropor.htm>

Tamaño de la muestra para la frecuencia en una población

Tamaño de la población (para el factor de corrección de la población finita o fcp)(N):	159
frecuencia % hipotética del factor del resultado en la población (p):	80% +/- 5
Límites de confianza como % de 100(absolute +/- %)(d):	5%
Efecto de diseño (para encuestas en grupo-EDFF):	1

Tamaño muestral (n) para Varios Niveles de Confianza

Intervalo Confianza (%)	Tamaño de la muestra
95%	97
80%	64
90%	84
97%	105
99%	116
99.9%	130
99.99%	137

Ecuación

Tamaño de la muestra $n = [EDFF * Np(1-p)] / [(d^2 / Z^2_{1-\alpha/2} * (N-1) + p*(1-p)]$

La población que cumple con los criterios de inclusión son 159 expedientes, los cuales cuentan con prueba de RT-PCR validada y PRDA, se calculó a una eficacia del 80% para la detección del virus SARS-CoV-2, con intervalo de confianza del 95%; resultando un tamaño de muestra de 97 expedientes.

Criterios de inclusión: Expedientes de pacientes ≥ 18 años, que hayan presentado cuadro clínico de infección respiratoria, que hayan sido atendidos y notificados por el HGR 20 como sospechosos de infección por COVID-19, quienes cuenten con reporte validado de prueba diagnóstica estándar de oro RT-PCR, con resultado positivo y negativo; a quienes se les haya realizado la prueba de detección rápida de antígenos con reporte de resultado positivo o negativo, durante el periodo comprendido del primero de diciembre del 2020 al treinta de noviembre del 2021.

Criterios de no inclusión: Expedientes de pacientes inmunocomprometidos.

Criterios de eliminación: Expedientes incompletos, en los cuales no se encuentren la totalidad de variables de estudio.

Método/Descripción general del estudio: Previa autorización del comité de Investigación Salud y Ética en Investigación, se realizaron las siguientes actividades:

Identificación de la población de estudio: Se revisó en el Sistema Integral de Admisión Hospitalaria (SIAH) del HGR 20, en busca de los expedientes de pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión; una vez identificados, se les asignó un número consecutivo para salvaguardar sus datos personales (no se identificaron por nombre o número de seguridad social).

Aleatorización de la muestra: La población de estudio fueron 159 expedientes, se realizó una aleatorización simple para seleccionar 97 expedientes que conforman el tamaño de muestra.

La aleatorización se realizó con la herramienta de calculadora en línea de Epi-Info, de código abierto del Centro de Control de Enfermedades (CDC) de estados Unidos. Obtenido en: <https://www.openepi.com/Random/Random.htm>

97 Números aleatorios desde 1 hasta 159

Generados por el programa OpenEpi

www.openepi.com

97	28	63	80	90	131
151	18	5	35	47	97
149	49	33	29	94	59
105	26	23	38	31	79
157	2	103	146	116	60
46	137	25	68	153	38
72	85	140	64	108	52
143	127	16	145	123	43
105	11	137	55	135	46
146	27	89	55	10	137
151	117	129	110	111	151
112	15	72	45	58	60
17	8	80	51	20	120
133	126	76	97	134	16
27	39	131	32	63	127
119	20	23	149	60	143
30					

Recolección de datos: Se realizó la revisión de los expedientes físicos y electrónicos previamente aleatorizados. Los investigadores cuentan con clave de acceso al SIAH, la cual es única e intransferible; con el objetivo de salvaguardar la confidencialidad y seguridad de la información de la población de estudio.

Las variables por recolectadas son: Características sociodemográficas de la población, como: edad, sexo, y escolaridad. Tiempo entre el inicio del cuadro clínico y la toma de prueba de laboratorio. Variables en relación con el diagnóstico como: cuadro clínico con sospecha de COVID, prueba RT-PCR validada, positiva o negativa, y prueba PDRA positiva o negativa. Factores de riesgo como: antecedente de contacto con persona con diagnóstico confirmado (familiar, amigo/conocido, compañero, otro), área de contacto con persona con diagnóstico confirmado (hogar, trabajo, hospital, otro). Comorbilidades de riesgo como: ASMA, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), diabetes mellitus (DM), hipertensión arterial sistémica (HAS), enfermedad cardiovascular, enfermedad renal crónica (ERC), hepatopatía crónica. Otros factores de riesgo como:

tabaquismo, obesidad. Factores protectores de enfermedad de grave como: estado de vacunación contra COVID-19, número de dosis de vacuna COVID-19, y fecha de última dosis de vacuna COVID-19. También si el paciente estuvo hospitalizado o recibió tratamiento ambulatorio. Gravedad de presentación de la enfermedad; presentándose como síndrome gripal con "enfermedad tipo influenza" (ETI) o "insuficiencia respiratoria aguda grave" (IRAG), si el paciente requirió de intubación y ventilación mecánica, y casos de defunción.

Análisis estadístico: Se determinó la eficacia a través de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN). A continuación, se presenta cuadro con fórmulas, elaborado por Bravo Grau y cols.

Estatus de la condición (resultado del gold standard)			
Resultado de la prueba diagnóstica	Presente/positivo	Ausente/negativo	Totales marginales
Test positivo	a (Verdadero positivo)	b (Falso positivo)	a+b
Test negativo	c (Falso negativo)	d (Verdadero negativo)	c+d
Totales marginales	a+c (Pacientes con la enfermedad)	b+d (Pacientes sin la enfermedad)	

Parámetro	Fórmula	Definición
Sensibilidad	$a/(a+c)$	Proporción de pacientes con la enfermedad que tendrán test positivo
Especificidad	$d/(b+d)$	Proporción de pacientes sin la enfermedad que tendrán test negativo
Valor predictivo positivo	$a/(a+b)$	Probabilidad de que el paciente tenga la enfermedad dado que el test es positivo
Valor predictivo negativo	$d/(c+d)$	Probabilidad de que el paciente no tenga la enfermedad dado que el test es negativo
Likelihood ratio (+)	$\text{sensibilidad}/(1-\text{especificidad})$	Describe cuántas veces es más probable que reciba un resultado determinado una persona con la enfermedad que una persona sin la enfermedad
Likelihood ratio (-)	$(1-\text{sensibilidad})/\text{especificidad}$	
Exactitud	$(a+d) / (a+b+c+d)$	La probabilidad de que el resultado del test prediga correctamente la presencia o ausencia de la enfermedad
Odds ratio diagnóstico	$(a/c) / (b/d)$	Razón entre la odds de estar enfermo si la prueba da positivo y la odds de no estar enfermo si la prueba da negativo

Se realizó estadística descriptiva, con medidas de tendencia central y dispersión para variables cuantitativas y frecuencias y porcentajes para cualitativas. Así como análisis bivariado con prueba Ji cuadrada para análisis bivariado. Se elaboró análisis mediante el programa estadístico para las ciencias sociales (SPSS, del inglés; Statistical Package for the Social Science), versión 21.

DEFINICIÓN CONCEPTUAL Y OPERACIONAL DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA	DEFINICIÓN OPERACIONAL
Edad	Número de años de vida de una persona, medidos a partir de su nacimiento.	Cuantitativa discreta	De razón	Número de años
Sexo	Condición biológica que distingue a las personas en hombres y mujeres.	Cualitativa nominal dicotómica	Nominal	1) Femenino 2) Masculino
Escolaridad	Conjunto de cursos que un estudiante sigue en un establecimiento docente	Cualitativa nominal politómica	Ordinal	1) Ninguna 2) Primaria incompleta 3) Primaria completa 4) Secundaria incompleta 5) Secundaria completa 6) Preparatoria o carrera técnica incompleta 7) Preparatoria o carrera técnica completa 8) Licenciatura incompleta 9) Licenciatura completa 10) Posgrado
Sospecha COVID-19	Cuadro clínico compatible con definición operacional de la enfermedad. Persona de cualquier edad que en los últimos 10 días haya presentado al menos uno de los siguientes signos y síntomas mayores: tos, fiebre, disnea (dato de gravedad) o cefalea. Acompañados de al menos uno de los siguientes signos o síntomas menores: mialgias, artralgias, odinofagia, escalofríos, dolor torácico, rinorrea, anosmia, disgeusia, conjuntivitis.	Cualitativa nominal dicotómica	Nominal	1) Caso sospechoso 2) No sospechoso
Tiempo entre el inicio del cuadro clínico y la prueba de laboratorio	Número de días transcurridos entre el inicio de los síntomas y la toma de prueba de laboratorio en una persona con sospecha de COVID-19	Cuantitativa discreta	De razón	Número de días
RT-PCR	Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa. Método de laboratorio que se usa para hacer muchas copias de una secuencia	Cualitativa nominal dicotómica	Nominal	1) Positiva 2) Negativa

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA	DEFINICIÓN OPERACIONAL
	genética específica con el fin de analizarla. Prueba estándar de oro para el diagnóstico por laboratorio de COVID-19.			
PRDA	Método de laboratorio que se usa para detectar la presencia del virus al momento de la toma, muestra nasofaríngea con hisopo.	Cualitativa nominal dicotómica	Nominal	1) Positiva 2) Negativa
Persona de contacto	Contacto de persona con diagnóstico confirmado de COVI-19.	Cualitativa nominal politómica	Nominal	1) Familiar 2) Amigo/Conocido 3) Compañero de trabajo 4) Otro
Área de contacto	Sitio donde ocurrió el contacto con persona infectada.	Cualitativa nominal politómica	Nominal	1) Hogar 2) Trabajo 3) Hospital 4) Otros
Comorbilidades y otros factores de riesgo	Coexistencia de dos o más enfermedades en un mismo individuo, generalmente relacionadas, que aumentan el riesgo de gravedad de la enfermedad primaria en cuestión.	Cualitativa nominal politómica	Nominal	1) ASMA 2) EPOC 3) DM 4) HAS 5) Enfermedad cardiovascular 6) ERC 7) Hepatopatía crónica 8) Tabaquismo 9) Obesidad
Tipo de atención	Tipo de atención médica otorgada al paciente de acuerdo con la severidad de presentación del cuadro clínico al momento de la consulta.	Cualitativa nominal dicotómica	Nominal	1) Ambulatorio 2) Hospitalizado
Vacuna COVID-19	Preparación destinada a generar inmunidad adquirida contra la enfermedad en cuestión, mediante estimulación de producción de anticuerpos.	Cualitativa nominal dicotómica	Nominal	1) Vacunado 2) No vacunado
Numero de dosis de la vacuna	Numero de dosis de la vacuna administradas al paciente para fomentar el refuerzo inmunológico del mismo.	Cuantitativa discreta	De razón	Numero de dosis
Gravedad de presentación	Cualidad de grave o bien severidad en la presentación clínica de la enfermedad en cuestión.	Cualitativa nominal dicotómica	Nominal	1) ETI 2) IRAG
Intubación de la vía aérea	Procedimiento médico en el cual se coloca un tubo en la tráquea a través de la boca, para asegurar la vía aérea y facilitar la ventilación mecánica asistida o controlada, en	Cualitativa nominal dicotómica	Nominal	1) Intubado 2) No intubado

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA	DEFINICIÓN OPERACIONAL
	situaciones de sedación profunda o casos de enfermedad grave que dificulte la respiración.			
Evolución	Se refiere a la forma en que la enfermedad se va a curar, estabilizar o empeorar.	Cualitativa nominal dicotómica	Nominal	1) Mejoría 2) Defunción

10. ASPECTOS ÉTICOS

El presente protocolo, se apega a la Declaración de Helsinki emitida por la Asociación Médica Mundial (AMM), en su última modificación realizada en Fortaleza, Brasil en 2013. Observaremos el principio general número 7: La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover y asegurar el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales. El principio 8: nunca debe tener primacía sobre los derechos y los intereses de la persona que participa en la investigación. Principio 9: Se protegerá la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación. Principio 10: observaremos las normas y estándares éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en nuestro país, al igual que las normas y estándares internacionales vigentes.

Nos apegaremos a la Ley general de Salud y al reglamento de la Ley General de salud, en materia de investigación (RLGSMI), de acuerdo con lo citado en el artículo 13: En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberán prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar. Artículo 14 Fracción VI: deberán prevalecer siempre las probabilidades de los beneficiados esperados sobre los riesgos predecibles; fracción VII: Contará con el dictamen favorable de los Comités de Investigación, de Ética en Investigación y de Bioseguridad, en los casos que corresponda a cada uno de ellos, de conformidad con lo dispuesto en el presente Reglamento y demás disposiciones jurídicas aplicables. Artículo 16: En las investigaciones en seres humanos se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación, identificándolo sólo cuando los resultados lo requieran y éste lo autorice.

Riesgo de la investigación: De acuerdo con el artículo 17 del RLGSMI. - Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. La presente investigación se clasifica en la categorías: I. Investigación sin riesgo:

Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

Confidencialidad de la información: Se resguardará la información sensible contenida en los expedientes de los pacientes. No se les identificará ni por nombre o seguridad social, se asignará número de folio progresivo.

Seguridad de la información: La información documental se guardará en archivero con llave. La información digital se protegerá con contraseña y a la cual sólo tendrán acceso los investigadores.

Relación riesgo/beneficio: En los estudios retrospectivos, el riesgo es la seguridad de la información, en la sección previa de seguridad de la información se detallan las acciones para preservarla. Con este estudio se busca evaluar la eficacia de la prueba rápida disponible ya aplicada, en caso de ser eficaz, se beneficiará a la población en general, la unidad médica al reducir el consumo monetario en pruebas más sofisticadas con resultado similar, que no afectan en el manejo de los pacientes, la disminución del contagio de terceros, beneficiando de esta manera la economía social en general, disminuyendo el gasto en el tratamiento de la enfermedad, la morbilidad, la mortalidad y la estancia hospitalaria.

11. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

Investigador Jose Alberto Escobar Virgen, Médico Residente de Urgencias Medico Quirúrgicas, adscrito al HGR No 20, Tijuana, Baja California, quien se encargará de realizar la redacción del protocolo, recolección de los datos, análisis e interpretación de estos, así como la redacción del escrito final.

Asesora Dra. María Cecilia Anzaldo Campos, quien se encarga de asesorar y vigilar la elaboración del protocolo, análisis e interpretación de los datos, así como la edición del escrito final.

Asesor Dr. Guillermo Félix Heredia, quien se encarga de asesoraría de tema de investigación.

Asesora Dra. Samantha Torres Salinas, quien se encarga de asesorar y vigilar la recolección de datos epidemiológicos de la población de estudio.

Fuente de financiación

Los autores declaran que no existen entidades financiadoras ni instituciones que hayan proporcionado financiación económica para la realización de la investigación y/o la preparación del artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen intereses económicos en competencia o relaciones personales conocidas que puedan haber influido en el trabajo informado en este documento.

Tabla de recursos, financiamiento y factibilidad

GASTOS DE INVERSIÓN	COSTO
Laptop	\$10, 000. 00
Renta mensual de internet (\$400. 00) durante un año	\$4, 800. 00
Programa estadístico SPSS V.21	\$2, 300. 00
Impresora multifuncional	\$5, 000. 00
Hojas blancas	\$500. 00
Memoria USB	\$250. 00
Total	\$22, 850. 00

12. BIOSEGURIDAD

El presente protocolo es de tipo retrospectivo, por lo cual no tiene implicaciones en bioseguridad.

13. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Fase/Fecha	Julio – noviembre 2021	Diciembre 2021	Marzo – abril 2022	Mayo 2022	Junio 2022	Julio 2022
Realización protocolo						
Registro protocolo SIRELCIS						
Recolección de datos						
Resultados						
Discusión						
Tesis Terminada						

14.RESULTADOS

En esta investigación se realizó la revisión de 97 expedientes de una muestra aleatorizada de pacientes mayores de 18 años, atendidos por sospecha de infección por COVID-19 en el HGR No 20, con resultado validado de prueba PCR y PRDA, en el periodo comprendido entre el primero de diciembre del 2020 al 30 de noviembre del 2021. Siendo 56 hombres, representando el 57.7% de la muestra, y 41 mujeres con el 42.3%. Con un rango de edad entre 19 a 95 años, con una media de 56.23 y una mediana de 58 años. (Tabla 1.1 y 1.2)

Sexo	Frecuencia	Valor Porcentual
Hombres	56	57.7%
Mujeres	41	42.3%
Total	97	100%

Tabla 1.1

Edad Mínima	Edad Máxima	Desviación Estándar	Media	Mediana
19 años	95 años	18.083 años	56.23 años	58 años

Tabla 1.2

En cuanto al nivel educativo se observó que la mayoría cuentan entre nivel medio superior completo con el 27.8% e incompleto con el 21.6%, el resto de la muestra varia desde primaria incompleta con 5.2%, hasta licenciatura completa, con 4.1% respectivamente. (Tabla 1.3)

Escolaridad	Frecuencia	Valor Porcentual
Primaria incompleta	5	5.2%
Primaria completa	5	5.2%
Secundaria incompleta	16	16.5%
Secundaria completa	13	13.4%
Preparatoria o carrera técnica incompleta	21	21.6%
Preparatoria o carrera técnica completa	27	27.8%
Licenciatura incompleta	6	6.2%
Licenciatura completa	4	4.1%
Total	97	100%

Tabla 1.3

Referente a las pruebas de laboratorio realizadas a la muestra de población estudiada se encontraron 35 RTPCR positivas con el 36.1% y 62 RTPCR negativas con el 63.9%, así como 24 PRDA positivas con 24.7% y 73 PRDA negativas con 75.3%. Observando en los mismos un tiempo comprendido entre el inicio del cuadro clínico y la prueba de laboratorio que oscila entre uno a 14 días, con una media de 2.58 días y una mediana de 2 días. (Tabla 1.4 y 1.5)

Prueba de Laboratorio	RTPCR	Porcentaje	PRDA	Porcentaje
Positivas	35	36.1%	24	24.7%
Negativas	62	63.9%	73	75.3%
Total	97	100%	97	100%

Tabla 1.4: relación de pruebas de laboratorio. RTPCR (reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real), PRDA (prueba rápida de detección de antígenos).

Mínimo	Máximo	Desviación Estándar	Media	Mediana
1 día	14 días	3.181 días	3.58 días	2 días

Tabla 1.5: Tiempo entre el inicio del cuadro clínico y la toma de muestra de laboratorio.

De la muestra estudiada se observó también que la mayoría (85%) no contaban con antecedente de contacto con otros casos de sospechosos de infección por COVID-19, y de los que si tuvieron antecedente de contacto (13.4%), se recabo que la mayoría de estos fue en el hogar con 7.2%, seguido de área hospitalaria con 6.2%. (Tabla 1.6 y 1.7)

Persona de contacto	Frecuencia	Porcentaje
Amigo/Conocido	2	2.1%
Compañero de trabajo	1	1.0%
Otro	11	11.3%
Sin contacto	83	85.6%
Total	97	100%

Tabla 1.6

Área de contacto	Frecuencia	Porcentaje
Hogar	7	7.2%
Trabajo	1	1.0%
Hospital	6	6.2%
Sin contacto	83	85.6%
Total	97	100%

Tabla 1.7

En cuanto a comorbilidades y factores de riesgo en la población de estudio se observó que la mayoría (55.7%) contaban con dos o más comorbilidades, siendo de mayor importancia DM2, HAS, ERC y cardiopatías. (Tabla 1.8)

Comorbilidad / Factor de riesgo	Frecuencia	Valor Porcentual
DM	3	3.1%
HAS	6	6.2%
ERC	2	2.1%
Inmunosupresión	1	1.0%
Tabaquismo	1	1.0%
Dos o más comorbilidades y/o FR	54	55.7%
Ninguno	30	30.9%
Total	97	100%

Tabla 1.8

La mayoría de estos pacientes fueron atendidos de manera hospitalizada (86.6%), principalmente debido al tipo de presentación de la enfermedad, predominando IRAG con 63.9% y en segundo término ETI con 36.1%. (Tabla 1.9 y 1.10)

Tipo de atención	Frecuencia	Porcentaje
Hospitalizados	84	86.6%
Ambulatorios	13	13.4%
Total	97	100%

Tabla 1.9

Presentación clínica	Frecuencia	Porcentaje
ETI	35	36.1%
IRAG	62	63.9%
Total	97	100%

Tabla 1.10: presentación clínica. ETI (Enfermedad Tipo Influenza), IRAG (Insuficiencia Respiratoria Aguda Grave).

De los pacientes hospitalizados, el 89.7% requirió manejo invasivo de la vía aérea con intubación orotraqueal. Observando una defunción de 29.9% en los pacientes hospitalizados, así como un 70.1% de egresados por mejoría clínica. (Tabla 1.11 y 1.12)

Manejo de la vía aérea	Frecuencia	Porcentaje
Intubados	10	10.3%
No intubados	87	89.7%
Total	97	100%

Tabla 1.11

Evolución clínica	Frecuencia	Porcentaje
Mejoría	68	70.1%
Defunción	29	29.9%
Total	97	100%

Tabla 1.12

Se encontró también que la mayoría de los pacientes estudiados no contaban con antecedente de vacunación contra COVID-19. (Tabla 1.13)

Vacuna COVID-19	Frecuencia	Porcentaje
Vacunados	14	14.4%
No vacunados	83	85.6%
Total	97	100%

Tabla 1.13

En cuanto a la efectividad de la PRDA comparada con el "estándar de oro" (RT-PCR) para la detección de infección por COVID-19 en este estudio se encontró un total de verdaderos positivos (VP) de 22 con un 22.7%, falsos positivos (FP) de 13 (13.4%), verdaderos negativos (VN) de 60 (61.9%), y falsos negativos (FN) de 2 (2.1%). Con una sensibilidad (SENS) del 91.67%, especificidad (ESP) del 82.19%, valor predictivo positivo (VPP) de 62.86%, y valor predictivo negativo (VPN) de 96.7%. (Tabla 1.14 y 1.15)

Prueba de laboratorio	VP (PCR+ / PRDA+)	FP (PCR+ / PRDA-)	VN (PCR- / PRDA-)	FN (PCR- / PRDA+)
Frecuencia	22	13	60	2
Porcentaje	22.7%	13.4%	61.9%	2.1%

Tabla 1.14: VP (Verdadero Positivo), FP (Falso Positivo), VN (Verdadero Negativo), FN (Falso Negativo), PCR+ (Reacción en Cadena de la Polimerasa Positiva), PCR- (Reacción en Cadena de la Polimerasa Negativa), PRDA+ (Prueba Rápida de Detección de Antígenos Positiva), PRDA- (Prueba Rápida de Detección de Antígenos Negativa).

Sensibilidad	91.67%
Especificidad	82.19%
Valor Predictivo Positivo	62.86%
Valor Predictivo Negativo	96.77%

Tabla 1.15

15. DISCUSIÓN

De acuerdo con lo recabado se observó que la mayoría de la población estudiada es de sexo masculino, esto coincide con lo encontrado por Chaimayo y cols., así como M.J. Jian y cols. (136, 138) En contrario a lo observado por O. Bulilete et al. (141), con mayoría femeninos.

Con relación a la edad, en nuestro estudio se encontró una mediana de 60 años, a diferencia de lo encontrado por Peña y cols. (137) con una mediana de 38.5 años, M. J. Jian (138) con mediana de edad de 36.67 años, y O. Bulilete et. al. (141) con mediana de edad de 42.5 años.

Según Chaimayo et. al. (136) el 75% de los pacientes en su población de estudio habían tenido contacto cercano con otros pacientes previamente diagnosticados con infección por COVID-19, siendo la mayoría de estos en el hogar con miembros de la familia, seguidos de centros recreativos y por último relacionados con el área de trabajo. En concordancia con esta investigación, donde se observó mayor contacto estrecho con otros pacientes sospechosos en el hogar.

En cuanto a la efectividad de la PRDA para el diagnóstico de infección por COVID-19 en este estudio se encontró una alta sensibilidad de 91.67%, en comparación con Chaimayo et. al. (136), quienes reportaron una sensibilidad de 98.33%. Por otro lado, M. J. Jian et. al. Reportaron una sensibilidad del 76.39%. Diez Flecha et. al. (139) reportaron una sensibilidad de 73.5%, O. Bulilete et. al. (141), reportaron una sensibilidad de 71.4%. F. Fenollar et. al. (140); refieren una sensibilidad de 75.5% entre 186 pacientes sintomáticos y asintomáticos, con una sensibilidad de 79.1% en los pacientes sintomáticos. Por otro lado, en Sudamérica, específicamente en Lima, Perú; Aramburu A y cols. (144) reportaron una sensibilidad de 68%.

En nuestro estudio se observó una moderada especificidad de 82.9%, a diferencia de Chaimayo et. al. (136), quienes encontraron una especificidad de 98.73%, y Díez Flecha et. al. (139) con una especificidad del 100%. O. Bulilete et. al. (141), reportaron una especificidad de 99.8%. F. Fenollar et. al. (140); refieren una especificidad de 94.9%. En Lima, Perú, según Aramburu A y cols. (144) se encontró una especificidad del 100%.

Nosotros encontramos un bajo valor predictivo positivo de 62.86%, comparado con el 78.90% reportado por M. J. Jian et. al. (138), O. Bulilete et. al. (141) con un valor predictivo positivo de 98%, F. Fenollar et. al. (140) con un valor predictivo positivo de 95.6%.

En nuestra investigación se observó un elevado valor predictivo negativo de 96.77%, concordado por lo reportado por la investigación de M. J. Jian et. al. (138) de 99.14% en 2096 pacientes de la población de Taiwán. O. Bulilete et. al. (141), reportaron un valor predictivo negativo de 96.8%, F. Fenollar et. al. (140) con un valor predictivo negativo de 72.2%

16. CONCLUSIÓN

De acuerdo con la información recabada en esta investigación y lo observado por investigaciones similares; encontramos que la PRDA cuenta con una alta sensibilidad y moderada especificidad, lo que respalda su validez y efectividad como prueba diagnóstica debido a su capacidad para detectar a los pacientes sintomáticos infectados de COVID-19 frente al Gold Estándar (RT-PCR), a su vez muestra una aceptable capacidad para detectar a los individuos sanos, por lo que pudiese ser utilizada para realizar el seguimiento de los pacientes previamente infectados por COVID-19. Sin embargo, encontramos que la PRDA tiene un valor predictivo positivo muy bajo, por lo que disminuye su validez diagnóstica, haciendo importante el uso de exámenes complementarios y de confirmación de la enfermedad. Se encontró también un elevado valor predictivo negativo lo que demuestra su efectividad para la detección de pacientes sanos, apoyándola como prueba de seguimiento de la enfermedad, siendo de más fácil acceso que la RT-PCR.

Cabe mencionar que este estudio solo contempla a los pacientes sintomáticos, y es necesario la realización de estudios que valoren a la población en general para una mejor comparación entre ambas pruebas diagnósticas. Por otro lado, se observó que el tiempo de realización de la prueba de laboratorio e inicio de sintomatología en la población estudiada fue alrededor de una mediana de dos días, cuando según las recomendaciones del fabricante y otros estudios se ha visto una mayor sensibilidad y especificidad de la PRDA en el periodo en que la carga viral es más alta, a partir del quinto día del inicio de los síntomas.

17. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*. Nature Publishing Group 2019;17:181–92.
2. Zheng J. SARS-coV-2: An emerging coronavirus that causes a global threat. *International Journal of Biological Sciences*. 2020;16(10):1678–85.
3. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020; 323:1239–42.
4. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak- A n update on the status. Vol. 7, *Military Medical Research*. BioMed Central 2020; 7(1):11
5. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*. 2020;395(10224):565–74.
6. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 28 [Internet]. Who.int. 2020 [citado el 1 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200217-sitrep-28-covid-19.pdf>
7. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiology* Nature Research 2020; 5:536–44.
8. Archived: WHO timeline - COVID-19 [Internet]. Who.int. 2020 [citado el 1 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/news/item/27-04-2020-who-timeline---covid-19>
9. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *New England Journal of Medicine*. 2020;5:382(10):929–36.
10. Castagnoli R, Votto M, Licari A, Brambilla I, Bruno R, Perlini S, et al. Severe Acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents: A systematic review. *JAMA Pediatrics*. American Medical Association; 2020; 174:882–9.
11. Brundage JF. Historical Review Interactions between influenza and bacterial respiratory pathogens: implications for pandemic preparedness [Internet]. 2006. Available from: <http://infection.thelancet.com>
12. Bedford J, Enria D, Giesecke J, Heymann DL, Ihekweazu C, Kobinger G, et al. COVID-19: towards controlling of a pandemic. *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2020;395:1015–8.
13. Docea AO, Tsatsakis A, Albulescu D, Cristea O, Zlatian O, Vinceti M, et al. A new threat from an old enemy: Re-emergence of coronavirus (Review). *International Journal of Molecular Medicine*. Spandidos Publications; 2020;45:1631–43.
14. King AMQ, Adams MJ, Carstens EB, Lefkowitz EJ. Virus Taxonomy Classification and Nomenclature of Viruses Ninth Report of the International

- Committee on Taxonomy of Viruses [Internet]. 2011. Revisado el 20 abril 2021. Disponible en: www.macmillansolutions.com
15. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: An overview of their replication and pathogenesis. In: *Coronaviruses: Methods and Protocols*. Springer New York; 2015; 1282:1–23.
 16. Geller C, Varbanov M, Duval RE. Human coronaviruses: Insights into environmental resistance and its influence on the development of new antiseptic strategies. *Viruses* 2012; 4:44–68.
 17. Anthony SJ, Johnson CK, Greig DJ, Kramer S, Che X, Wells H, et al. Global patterns in coronavirus diversity. *Virus Evolution*. [Internet] Revisado el 8 marzo 2021. Obtenido en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28630747/>
 18. Velavan TP, Meyer CG. The COVID-19 epidemic. Vol. 25, *Tropical Medicine and International Health*. Blackwell Publishing Ltd; 2020;25: 278–80.
 19. Belouzard S, Chu VC, Whittaker GR. Activation of the SARS coronavirus spike protein via sequential proteolytic cleavage at two distinct sites [Internet]. Revisado el 5 abril 2021. Disponible en: www.pnas.org/cgi/content/full/
 20. Bosch BJ, van der Zee R, de Haan CAM, Rottier PJM. The Coronavirus Spike Protein Is a Class I Virus Fusion Protein: Structural and Functional Characterization of the Fusion Core Complex. *Journal of Virology* 2003;77(16):8801–11.
 21. Burkard C, Verheije MH, Wicht O, van Kasteren SI, van Kuppeveld FJ, Haagmans BL, et al. Coronavirus Cell Entry Occurs through the Endo-/Lysosomal Pathway in a Proteolysis-Dependent Manner. *PLoS Pathog* [Internet]. Revisado el 20 abril 2021. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25375324/>
 22. Kirchdoerfer RN, Cottrell CA, Wang N, Pallesen J, Yassine HM, Turner HL, et al. Pre-fusion structure of a human coronavirus spike protein. *Nature*. 2016;531(7592):118–21.
 23. Millet JK, Whittaker GR. Host cell proteases: Critical determinants of coronavirus tropism and pathogenesis. *Virus Research*. 2015;16;202:120–34.
 24. Tortorici MA, Veesler D. Structural insights into coronavirus entry. In: *Advances in Virus Research*. Academic Press Inc 2019. p. 93–116.
 25. De Groot RJ. Structure, function and evolution of the hemagglutinin-esterase proteins of corona- and toroviruses. *Glycoconjugate Journal*. 2006;23:59–72.
 26. Chang CK, Hou MH, Chang CF, Hsiao CD, Huang TH. The SARS coronavirus nucleocapsid protein - Forms and functions. *Antiviral Research*. 2014;103:39–50.
 27. Neuman BW, Kiss G, Kunding AH, Bhella D, Baksh MF, Connelly S, et al. A structural analysis of M protein in coronavirus assembly and morphology. *Journal of Structural Biology*. 2011;174(1):11–22.
 28. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-280.e8.

29. Belouzard S, Chu VC, Whittaker GR. Activation of the SARS coronavirus spike protein via sequential proteolytic cleavage at two distinct sites [Internet]. Revisado el 13 marzo 2021. Obtenido en: www.pnas.org/cgi/content/full/
30. Frieman M, Baric R. Mechanisms of Severe Acute Respiratory Syndrome Pathogenesis and Innate Immunomodulation. *Microbiology and Molecular Biology Reviews* 2008;72(4):672–85.
31. Astuti I, Ysrafil. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews* 2020;14(4):407–12.
32. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Velesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell* 2020;181(2):281-292.e6.
33. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science* 2020; 27;367(6485):1444–8.
34. Kuba K, Imai Y, Penninger JM. Angiotensin-converting enzyme 2 in lung diseases. Vol. 6, *Current Opinion in Pharmacology* 2006: 271–6.
35. Li F. Receptor Recognition Mechanisms of Coronaviruses: a Decade of Structural Studies. *Journal of Virology*. 2015;89(4):1954–64.
36. Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A, Angeli F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *Eur J Inter Med*. 2020;76:14–20.
37. Gao J, Lu G, Qi J, Li Y, Wu Y, Deng Y, et al. Structure of the Fusion Core and Inhibition of Fusion by a Heptad Repeat Peptide Derived from the S Protein of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus. *Journal of Virology*. 2013;87(24):13134–40.
38. de Wilde AH, Snijder EJ, Kikkert M, van Hemert MJ. Host factors in coronavirus replication. *Curr Top Microbio Immunol*. 2018;419:1–42.
39. Sawicki SG, Sawicki DL. Coronavirus transcription: a perspective. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2005;287:31–55.
40. Vabret N, Britton GJ, Gruber C, Hegde S, Kim J, Kuksin M, et al. Immunology of COVID-19: Current State of the Science. *Immunity*. 2020;52(6):910–41.
41. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC, Uhl S, Hoagland D, Møller R, et al. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell*. 2020;181(5):1036-1045.e9.
42. Felsenstein S, Herbert JA, McNamara PS, Hedrich CM. COVID-19: Immunology and treatment options. *Clin Immunol* [Internet]. 2020. Revisado el 30 de abril 2021. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32353634/>
43. Haveri A, Smura T, Kuivanen S, Österlund P, Hepojoki J, Ikonen N, et al. Serological and molecular findings during SARS-CoV-2 infection: The first case study in Finland, January to February 2020. *Euro Surveill*. [Internet]. 2020. Revisado el 30 abril 2021. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32209163/>

44. Lou B, Li TD, Zheng SF, Su YY, Li ZY, Liu W, et al. Serology characteristics of SARS-CoV-2 infection since exposure and post symptom onset. *Eur Respir J*. [Internet] 2020. Revisado el 3 mayo 2021. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7401320/>
45. Wu YC, Chen CS, Chan YJ. The outbreak of COVID-19: An overview. *Journal Chin Med Assoc*. 2020;56(2):217–20.
46. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020;75(15):762–8.
47. Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(05):269–70.
48. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol*. 2020;92(04):424–32.
49. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal*. 2020;10(02):102–8.
50. Tisoncik JR, Korth MJ, Simmons CP, Farrar J, Martin TR, Katze MG. Into the Eye of the Cytokine Storm. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. 2012;76(1):16–32.
51. Wong CK, Lam CWK, Wu AKL, Ip WK, Lee NLS, Chan IHS, et al. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clinical and Experimental Immunology*. 2004;136(1):95–103.
52. Zhang C, Wu Z, Li JW, Zhao H, Wang GQ. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020;55(5):105954.
53. Coomes EA, Haghbayan H. Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and meta-analysis [Internet]. Revisado el 15 mayo 2021. Disponible en: <https://medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.30.20048058v1>
54. Levi M, Nieuwdorp M, van der Poll T, Strokes E. Metabolic modulation of inflammation-induced activation of coagulation. *Semin Thromb Hemost*. 2008;34(1):26–32.
55. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1023–6.
56. Xiang-hua Y, Le-min W, Ai-bin L, Zhu G, Riquan L, Xu-you Z, et al. Severe acute respiratory syndrome and venous thromboembolism in multiple organs. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(3):436–7.
57. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Eng J Med*. [Internet] 2020. Revisado el 20 mayo 2021. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2007575>
58. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *N Eng J Med*. 2020;382(13):1199–207.
59. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, et al. Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region — Case Series. *N Eng J Med*. 2020;382(21):2012–22.

60. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Eng J Med*. 2020;382(18):1708–20.
61. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, Bernacchia D, Siano M, Oreni L, et al. Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):889–90.
62. Seah I, Agrawal R. Can the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Affect the Eyes? A Review of Coronaviruses and Ocular Implications in Humans and Animals. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020;28(3):391–5.
63. Dietz L, Horve PF, Coil DA, Fretz M, Eisen JA, van den Wymelenberg K. 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pandemic: Built Environment Considerations To Reduce Transmission. *mSystems* [Internet]. Citado el 01 junio 2021. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1128/mSystems.00245-20>
64. Blocken B, Malizia F, Van Druenen T, Marchal T. Social distancing v2.0: During walking, running and cycling [Internet]. *Real.gr*. [citado el 25 de diciembre de 2021]. Disponible en: https://media.real.gr/filesystem/Multimedia/pdf/Social_Distancing_v20_White_Paper_id38170.pdf
65. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1564–7.
66. Modes of transmission of virus causing COVID-19: implications for IPC precaution recommendations [Internet]. *Who.int*. [citado el 26 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations>
67. Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, Kimball A, James A, Jacobs JR, et al. Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility. *N Eng J Med*. 2020;382(22):2081–90.
68. Pan X, Chen D, Xia Y, Wu X, Li T, Ou X, et al. Asymptomatic cases in a family cluster with SARS-CoV-2 infection. *Vol. 20, The Lancet Infectious Diseases*. 2020;20(04):410–1.
69. Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin DY, Chen L, et al. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. *Vol. 323, JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2020;232(14):1406–7.
70. Gordon DE, Jang GM, Bouhaddou M, Xu J, Obernier K, White KM, et al. A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. *Nature*. 2020;583(7816):459–68.
71. Kumar S. COVID-19: A drug repurposing and biomarker identification by using comprehensive gene-disease associations through protein-protein interaction network analysis [Internet]. Revisado el 02 junio 2021. Disponible en: <https://www.preprints.org/manuscript/202003.0440/v1>
72. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395(10223):497–506.
73. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020;395(10229):1054–62.

74. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Seminars in Immunopathology*. 2017;39(05):529–39.
75. Yi Y, Lagniton PNP, Ye S, Li E, Xu RH. COVID-19: What has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease. *International Journal of Biological Sciences*. 2020;16(10):1753–66.
76. Oh J, Lee JK, Schwarz D, Ratcliffe HL, Markuns JF, Hirschhorn LR. National Response to COVID-19 in the Republic of Korea and Lessons Learned for Other Countries. *Health Systems and Reform*. 2020;6(01):e1753464.
77. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DKW, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill* [Internet]. Revisado el 24 mayo 2021. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.es.2020.25.3.2000045>.
78. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *Journal of Virology*. [Internet] Revisado el 18 octubre 2021. Obtenido en: <https://dx.doi.org/10.1128/JVI.00127-20>
79. Guglielmi G. Testing times Researchers are scrambling to find new ways to diagnose the coronavirus and churn out millions of tests a week — a key step in returning to relative normality [Internet]. *Nature* 2020. Revisado el 1 de 30 noviembre de 2021. Disponible en: <https://media.nature.com/original/magazine-assets/d41586-020-02140-8/d41586-020-02140-8.pdf>
80. Al Johani S, Hajeer AH. MERS-CoV diagnosis: An update. *Journal of Infection and Public Health* 2016;9(3):216–9.
81. Chan PKS, To W-K, Ng K-C, Lam RKY, Ng T-K, Chan RCW, et al. Laboratory diagnosis of SARS. *Emerg Infect Dis* 2004;10(5):825–31.
82. Kim C, Ahmed JA, Eidex RB, Nyoka R, Waiboci LW, Erdman D, et al. Comparison of Nasopharyngeal and Oropharyngeal swabs for the diagnosis of eight respiratory viruses by real-time reverse transcription-PCR assays. *PLoS ONE*. 2011;6(6):e21610
83. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med* 2020;382(12):1177–9.
84. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine* 2020;382(8):727–33.
85. Che X-Y, Qiu L-W, Liao Z-Y, Wang Y-D, Wen K, Pan Y-X, et al. Antigenic Cross-Reactivity between Severe Acute Respiratory Syndrome-Associated Coronavirus and Human Coronaviruses 229E and OC43 [Internet]. 2005. Revisado el 2 diciembre 2021. Obtenido en: <https://academic.oup.com/jid/article/191/12/2033/839720>
86. Dijkman R, Jebbink MF, Gaunt E, Rossen JWA, Templeton KE, Kuijpers TW, et al. The dominance of human coronavirus OC43 and NL63 infections in infants. *Journal of Clinical Virology*. 2012;53(2):135–9.

87. Carattoli A, di Bonito P, Grasso F, Giorgi C, Blasi F, Niedrig M, et al. Recombinant protein-based ELISA and immuno-cytochemical assay for the diagnosis of SARS. *Journal of Medical Virology*. 2005;76(2):137–42.
88. Woo PCY, Lau SKP, Tsoi H-W, Chan K-H, Wong BHL, Che X-Y, et al. Relative rates of non-pneumonic SARS coronavirus infection and SARS coronavirus pneumonia. *Lancet* 2004;363(9412):841–5.
89. Bridge JA. Reverse transcription–polymerase chain reaction molecular testing of cytology specimens: Pre-analytic and analytic factors. *Cancer Cytopathology*. John Wiley and Sons Inc 2017;125:11–9.
90. Wong SCY, Kwong RTS, Wu TC, Chan JWM, Chu MY, Lee SY, et al. Risk of nosocomial transmission of coronavirus disease 2019: an experience in a general ward setting in Hong Kong. *Journal of Hospital Infection* 2020;105(2):119–27.
91. Lorusso A, Calistri P, Mercante MT, Monaco F, Portanti O, Marcacci M, et al. A “One-Health” approach for diagnosis and molecular characterization of SARS-CoV-2 in Italy. *One Health* 2020;1:10
92. Freeman WM, Walker SJ, Vrana KE. Quantitative RT-PCR: pitfalls and potential. *Biotechniques* 1999;26(1):112–22.
93. Romsos EL, Vallone PM. Rapid PCR of STR markers: Applications to human identification. *Forensic Science International: Genetics*. Elsevier Ireland Ltd 2015;18:90–9.
94. Tahamtan A, Ardebili A. Real-time RT-PCR in COVID-19 detection: issues affecting the results. *Expert Review of Molecular Diagnostics*. Taylor and Francis Ltd; 2020;20:453–4.
95. Raeisossadati MJ, Danesh NM, Borna F, Gholamzad M, Ramezani M, Abnous K, et al. Lateral flow based immunobiosensors for detection of food contaminants. *Biosensors and Bioelectronics* Elsevier Ltd 2016;86: 235–46.
96. Abbott launches COVID-19 antibody test [Internet]. Abbott. [citado el 1 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.abbott.com/corpnewsroom/diagnostics-testing/abbott-launches-covid-19-antibody-test.html>
97. Roche’s COVID-19 antibody test receives FDA Emergency Use Authorization and is available in markets accepting the CE mark [Internet]. Roche.com. [citado el 1 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2020-05-03.htm>
98. Perera RA, Mok CK, Tsang OT, Lv H, Ko RL, Wu NC, et al. Serological assays for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), *Euro Surveill* [Internet]. Revisado el 5 noviembre 2021. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.16.2000421>
99. Infantino M, Damiani A, Gobbi FL, Grossi V, Lari B, Macchia D, et al. Serological assays for SARS-CoV-2 infectious disease: Benefits, limitations and perspectives. *Isr Med Assoc J* 2020;22(4):203–10.
100. Amanat F, Stadlbauer D, Strohmeier S, Nguyen THO, Chromikova V, McMahan M, et al. A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans. *Nature Medicine* 2020;26(7):1033–6.
101. Lambert-Niclot S, Cuffel A, Le Pape S, Vauloup-Fellous C, Morand-Joubert L, Roque-Afonso A-M, et al. Evaluation of a rapid diagnostic assay for

- detection of SARS-CoV-2 antigen in nasopharyngeal swabs. *J Clin Microbiol* [Internet]. Revisado el 5 de noviembre 2021. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.00977-20>
102. Nagura-Ikeda M, Imai K, Tabata S, Miyoshi K, Murahara N, Mizuno T, et al. Clinical evaluation of self-collected saliva by quantitative reverse transcription-PCR (RT-qPCR), direct RT-qPCR, reverse transcription-loop-mediated isothermal amplification, and a rapid antigen test to diagnose COVID-19. *J Clin Microbiol* [Internet]. Revisado el 5 de noviembre 2021. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.01438-20>
 103. Mertens P, de Vos N, Martiny D, Jassoy C, Mirazimi A, Cuypers L, et al. Development and Potential Usefulness of the COVID-19 Ag Respi-Strip Diagnostic Assay in a Pandemic Context. *Frontiers in Medicine* 2020; 8(7):225
 104. Mak GC, Cheng PK, Lau SS, Wong KK, Lau CS, Lam ET, et al. Evaluation of rapid antigen test for detection of SARS-CoV-2 virus. *Journal of Clinical Virology* 2020;129:104500
 105. Caini S, Bellerba F, Corso F, Díaz-Basabe A, Natoli G, Paget J, et al. Meta-analysis of diagnostic performance of serological tests for SARS-CoV-2 antibodies up to 25 April 2020 and public health implications. *Euro Surveill* [Internet]. 2020;25(23).1-5.
 106. Siracusano G, Pastori C, Lopalco L. Humoral Immune Responses in COVID-19 Patients: A Window on the State of the Art. *Frontiers in Immunology* 2020;11:1049
 107. Ong DSY, de Man SJ, Lindeboom FA, Koeleman JGM. Comparison of diagnostic accuracies of rapid serological tests and ELISA to molecular diagnostics in patients with suspected coronavirus disease 2019 presenting to the hospital. *Clinical Microbiology and Infection*. 2020;26(8):1094.e7-1094.e10.
 108. van Elslande J, Houben E, Depypere M, Brackenier A, Desmet S, André E, et al. Diagnostic performance of seven rapid IgG/IgM antibody tests and the Euroimmun IgA/IgG ELISA in COVID-19 patients. *Clinical Microbiology and Infection*. 2020;26(8):1082–7.
 109. Loeffelholz MJ, Alland D, Butler-Wu SM, Pandey U, Perno CF, Nava A, et al. Multicenter evaluation of the Cepheid Xpert Xpress SARS-CoV-2 test. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2020;58(8).e00920-26.
 110. Lieberman JA, Pepper G, Naccache SN, Huang ML, Jerome KR, Greninger AL. Comparison of commercially available and laboratory-developed assays for in vitro detection of sars-cov-2 in clinical laboratories. *Journal of Clinical Microbiology* 2020;58(8):e00820-21
 111. Poljak M, Korva M, Knap Gašper N, Fujs Komloš K, Sagadin M, Uršič T, et al. Clinical evaluation of the cobas SARS-CoV-2 test and a diagnostic platform switch during 48 hours in the midst of the COVID-19 pandemic. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2020;58(6):e00599-620
 112. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DKW, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Eurosurveillance*. 2020;25(3):23-30

113. Udugama B, Kadhiresan P, Kozlowski HN, Malekjahani A, Osborne M, Li VYC, et al. Diagnosing COVID-19: The Disease and Tools for Detection. Vol. 14, ACS nano. NLM (Medline); 2020;14:3822–35.
114. Long QX, Liu BZ, Deng HJ, Wu GC, Deng K, Chen YK, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nature Medicine*. 2020;26(6):845–8.
115. Tan CW, Chia WN, Qin X, Liu P, Chen MIC, Tiu C, et al. A SARS-CoV-2 surrogate virus neutralization test based on antibody-mediated blockage of ACE2–spike protein–protein interaction. *Nature Biotechnology* 2020; 1;38(9):1073–8.
116. Performing Broad-Based Testing for SARS-CoV-2 in Congregate Correctional, Detention, and Homeless Service Settings | CDC Performing Broad-Based Testing for SARS-CoV-2 in Congregate Correctional, Detention, and Homeless Service Settings Considerations for Health Departments and Healthcare Providers [Internet]. 2021. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/broad-based-testing.html>
117. Döhla M, Boesecke C, Schulte B, Diegmann C, Sib E, Richter E, et al. Rapid point-of-care testing for SARS-CoV-2 in a community screening setting shows low sensitivity. *Public Health* 2020;182:170–2.
118. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet Infectious Diseases* 2020;20(4):425–34.
119. Zhao W, Zhong Z, Xie X, Yu Q, Liu J. Relation between chest CT findings and clinical conditions of coronavirus disease (covid-19) pneumonia: A multicenter study. *American Journal of Roentgenology* 2020;214(5):1072–7.
120. Li L, Qin L, Xu Z, Yin Y, Wang X, Kong B, et al. Using Artificial Intelligence to Detect COVID-19 and Community-acquired Pneumonia Based on Pulmonary CT: Evaluation of the Diagnostic Accuracy. *Radiology* 2020;296(2):E65–71.
121. Li Y, Yao L, Li J, Chen L, Song Y, Cai Z, et al. Stability issues of RT-PCR testing of SARS-CoV-2 for hospitalized patients clinically diagnosed with COVID-19. *Journal of Medical Virology*. 2020;92(7):903–8.
122. Long C, Xu H, Shen Q, Zhang X, Fan B, Wang C, et al. Diagnosis of the Coronavirus disease (COVID-19): rRT-PCR or CT? *European Journal of Radiology* 2020;126:108961-65
123. Cao Y, Liu X, Xiong L, Cai K. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Medical Virology* 2020; 92:1449–59.
124. Dai H, Zhang X, Xia J, Zhang T, Shang Y, Huang R, et al. High-resolution Chest CT Features and Clinical Characteristics of Patients Infected with COVID-19 in Jiangsu, China. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020;95:106–12.
125. Hani C, Trieu NH, Saab I, Dangeard S, Bennani S, Chassagnon G, et al. COVID-19 pneumonia: A review of typical CT findings and differential diagnosis. Vol. 101, *Diagnostic and Interventional Imaging*. Elsevier Masson SAS 2020;101:263–8.

126. Bernheim A, Mei X, Huang M, Yang Y, Fayad ZA, Zhang N, et al. Chest CT findings in coronavirus disease 2019 (COVID-19): Relationship to duration of infection. *Radiology*. Radiological Society of North America 2020; 295:685–91.
127. Fang Y, Zhang H, Xie J, Lin M, Ying L, Pang P, et al. Sensitivity of chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. Vol. 296, *Radiology*. Radiological Society of North America 2020;296:e115–7.
128. Peng QY, Wang XT, Zhang LN. Findings of lung ultrasonography of novel corona virus pneumonia during the 2019–2020 epidemic. *Intensive Care Medicine* 2020;46:849–50.
129. BMJ Best Practice. Enfermedad de coronavirus 2019 (COVID-19) [Internet]. Bmj.com. 2021 [citado el 12 de enero de 2021]. Disponible en: <https://bestpractice.bmj.com/topics/es-es/3000201/pdf/3000201/Enfermedad%20de%20coronavirus%202019%20%28COVID-19%29.pdf>
130. Consenso Interinstitucional. Guía Clínica para el Tratamiento de la COVID-19 en México [Internet]. Gob.mx. [Internet]. citado el 11 de enero de 2021. Disponible en: https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2021/08/GuiaTx_COVID19_ConsensoInterinstitucional_2021.08.03.pdf
131. Overview | COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19 | Guidance | NICE. [Internet] citado el 11 de enero de 2021. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191>
132. Coopersmith CM, Antonelli M, Bauer SR, Deutschman CS, Evans LE, Ferrer R, et al. The Surviving Sepsis Campaign: Research Priorities for Coronavirus Disease 2019 in Critical Illness. *Critical Care Medicine* 2021;598–622.
133. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo A-M, Preziosi M-P, Sathiyamoorthy V, et al. Repurposed antiviral drugs for Covid-19 - interim WHO solidarity trial results. *N Engl J Med* 2021;384(6):497–511.
134. SSA/SPPS/DGE/DIE/InDRE/UIES/Informe técnico COVID Gob.mx. [Internet]. Citado el 10 de diciembre de 2021. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/686489/Comunicado_Tecnico_Diario_COVID-19_2021.12.08.pdf
135. COVID-19 tablero México COVID - 19 Tablero México. [Internet]. Citado el 10 de diciembre de 2021. Disponible en: <https://datos.covid-19.conacyt.mx/>
136. Chaimayo C, Kaewnaphan B, Tanlieng N, Athipanyasilp N, Sirijatuphat R, Chayakulkeeree M, et al. Rapid SARS-CoV-2 antigen detection assay in comparison with real-time RT-PCR assay for laboratory diagnosis of COVID-19 in Thailand. *Virology Journal* 2020;17(1):1-7
137. Peña M, Ampuero M, Garcés C, Gaggero A, García P, Velasquez MS, et al. Performance of SARS-CoV-2 rapid antigen test compared with real-time RT-PCR in asymptomatic individuals. *International Journal of Infectious Diseases*. 2021;107:201–4.
138. Jian M-J, Perng C-L, Chung H-Y, Chang C-K, Lin J-C, Yeh K-M, 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. *International Journal of Infectious Diseases* 2022;115:30–4.
139. Diez Flecha C, Rivero Rodríguez AM, Fernández-Villa T, Fernández García P, Ferreira de Jesús JL, Sánchez Antolín G. Internal validity of a rapid test for COVID-19 antigens in a nursing home. *Semergen*. 2021;47(5):332–6.
 140. Fenollar F, Bouam A, Ballouche M, Fuster L, Prudent E, Colson P, et al. Evaluation of the panbio COVID-19 rapid antigen detection test device for the screening of patients with COVID-19. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2021;59(2):e02589-620
 141. Bulilete O, Lorente P, Leiva A, Carandell E, Oliver A, Rojo E, et al. Panbio™ rapid antigen test for SARS-CoV-2 has acceptable accuracy in symptomatic patients in primary health care. *Journal of Infection*. 2021;82(3):391–8.
 142. Emergencies Preparedness. Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection [Internet]. Who.int. World Health Organization; 2021 [Internet]. Citado el 11 de enero de 2021. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/antigen-detection-in-the-diagnosis-of-sars-cov-2infection-using-rapid-immunoassays>
 143. Secretaría de Salud. Lineamiento estandarizado para la vigilancia epidemiológica y por laboratorio de la enfermedad respiratoria viral 2021 [Internet]. [Internet] Citado el 11 de enero de 2021. Disponible en: https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2021/02/Lineamiento_VE_y_Lab_Enf_Viral_Ene-2021_290121.pdf
 144. Aramburu A, Caballero-Ñopo P, Reyes-Puma N, Gavilán-Chavez R, Rojas-Serrano N. Precisión diagnóstica de pruebas de detección de antígenos para SARS-CoV-2 Serie Revisiones rápidas N°06-2020 Página 2 de 25 Precisión diagnóstica de pruebas de detección de antígenos para SARS-CoV-2 revisión rápida [Internet]. Instituto Nacional de Salud 2020 [Internet]. Citado el 11 de enero de 2021. Disponible en: https://web.ins.gob.pe/sites/default/files/Archivos/authenticated%2C%20administrator%2C%20editor/publicaciones/2020-04-15/RR%2001%20Pruebas%20rapidas%20SARS-CoV-2%20-%20Serolog%C3%ADa_V.02_final.pdf

18. ANEXOS

Anexo 1. Hoja de recolección de datos

- No. Folio: _____.
- Edad: _____ años.
- Sexo: _____ 1) Hombre / 2) Mujer.
- Escolaridad: ____ 1) Ninguno / 2) Primaria incompleta / 3) Primaria completa / 4) Secundaria incompleta / 5) Secundaria completa / 6) Preparatoria o carrera técnica incompleta / 7) Preparatoria o carrera técnica completa / 8) Licenciatura incompleta / 9) Licenciatura completa / 10) Posgrado.
- Sospecha de COVID-19: _____ 1) Caso sospechoso / 2) Caso no sospechoso.
- Tiempo entre el inicio del cuadro clínico y la prueba de laboratorio: _____ días.
- RT-PCR: _____ 1) Positiva / 2) Negativa.
- PRDA: _____ 1) Positiva / 2) Negativa.
- Persona de contacto: _____ 1) Familiar / 2) Amigo-Conocido / 3) Compañero de trabajo / 4) Otro.
- Área de contacto: _____ 1) Hogar / 2) Trabajo / 3) Hospital / 4) Otros.
- Comorbilidades y otros factores de riesgo: ____ 1) ASMA / 2) EPOC / 3) DM / 4) HAS / 5) Enfermedad cardiovascular / 6) ERC / 7) Hepatopatía crónica / 8) Inmunosupresión / 9) Tabaquismo / 10) Obesidad.
- Tipo de atención: _____ 1) Ambulatorio / 2) Hospitalizado.
- Vacuna COVID-19: _____ 1) Vacunado / 2) No vacunado.
- Numero de dosis: _____.
- Gravedad de presentación: _____ 1) ETI / 2) IRAG.
- Manejo de la vía aérea: _____ 1) Intubado / 2) No intubado.
- Evolución: _____ 1) Mejoría / 2) Defunción.