

FACTORES DETERMINANTES QUE INFLUYEN EN LA OCURRENCIA DE FALSOS NEGATIVOS EN PRUEBAS SEROLÓGICAS DE COVID-19 Y SU ASOCIACIÓN A ENFERMEDADES CATASTRÓFICAS EN PACIENTES ADULTOS

DETERMINING FACTORS THAT INFLUENCE THE OCCURRENCE OF FALSE NEGATIVES IN COVID-19 SEROLOGICAL TESTS AND THEIR ASSOCIATION WITH CATASTROPHIC ILLNESSES IN ADULT PATIENTS

María Fernanda Pincay Briones ^{1*}

¹ Maestría en Ciencias del Laboratorio Clínico, Facultad de Ciencias de la salud, Universidad Estatal del Sur De Manabí. Ecuador. Correo: pincay-maria6745@unesum.edu.ec

Johanna Mabel Sánchez Rodríguez ²

² Maestría en Ciencias del Laboratorio Clínico, Facultad de Ciencias de la salud, Universidad Estatal del Sur De Manabí. Ecuador. Correo: johanna.sanchez@unesum.edu.ec

*** Autor para correspondencia:** pincay-maria6745@unesum.edu.ec

Resumen

La presente investigación es de gran importancia e impacto porque debido a su rápida propagación del Covid-19, existe la necesidad de diagnósticos rápidos y precisos que permitan monitorear mejor la enfermedad, ya que uno de los principales retos es la detección precoz del SARS-CoV-2. El presente trabajo de investigación de tipo documental y revisión sistemática tuvo como objetivo analizar y detallar los factores determinantes que influyen en la ocurrencia de falsos negativos en pruebas serológicas de covid-19 y su asociación a enfermedades catastróficas en pacientes adultos. Las pruebas rápidas serológicas son utilizadas con mayor frecuencia en adultos debido a que son sencillos y muy fáciles de realizar. Se considera que la fase preanalítica, los días de infección y sí que el paciente ha recibido tratamiento, estos son los factores que más resaltan en la prevalencia de falsos negativos. En este sentido, una de las limitaciones del diagnóstico basado en la detección de inmunoglobulinas específicas a un determinado antígeno es la dificultad de conocer con certeza cuándo estas inmunoglobulinas aparecen en las muestras sanguíneas, lo que podría conducir a formular un diagnóstico falso negativo. Las pruebas serológicas no son una estrategia adecuada para la identificación de pacientes asintomáticos y presintomáticos. Las pruebas serológicas rápidas para la detección de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 específicos se pueden utilizar como ayuda diagnóstica, pero el diagnóstico

debe confirmarse mediante RT-PCR. Las pruebas rápidas deben reservarse para pacientes con síntomas que duran más de 11 días.

Palabras clave: Factores; falsos negativos; Covid-19; pruebas serológicas; enfermedades catastróficas.

Abstract

This research is of great importance and impact because due to its rapid spread of Covid-19, there is a need for rapid and accurate diagnoses that allow better monitoring of the disease, since one of the main challenges is the early detection of SARS. -CoV-2. This documentary-type research work and systematic review aimed to analyze and detail the determining factors that influence the occurrence of false negatives in covid-19 serological tests and their association with catastrophic diseases in adult patients. Rapid serological tests are used more frequently in adults because they are simple and very easy to perform. It is considered that the preanalytical phase, the days of infection and whether the patient has received treatment, these are the factors that stand out the most in the prevalence of false negatives. In this sense, one of the limitations of diagnosis based on the detection of immunoglobulins specific to a certain antigen is the difficulty of knowing with certainty when these immunoglobulins appear in blood samples, which could lead to a false negative diagnosis. Serological tests are not an adequate strategy for the identification of asymptomatic and presymptomatic patients. Rapid serological tests for the detection of specific anti-SARS-CoV-2 antibodies can be used as a diagnostic aid, but the diagnosis must be confirmed by RT-PCR. Rapid tests should be reserved for patients with symptoms lasting more than 11 days.

Keywords: Factors; false negatives; Covid-19, serological tests; catastrophic diseases.

Fecha de recibido: 22/06/2022

Fecha de aceptado: 13/07/2022

Fecha de publicado: 16/08/2022

Introducción

El mundo se encuentra enfrentando una pandemia a causa de la enfermedad coronavirus 2019 (Covid-19), asociada al virus síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), reportado por primera vez en diciembre del 2019 en la provincia de Wuhan, China (1). Desde que se informó del Covid-19, todo el mundo se ha centrado en el estudio del virus y la infección en humanos, incluyendo el desarrollo de pruebas de diagnóstico para la detección temprana, tratamiento, y reducir la mortalidad del mismo (2).

Debido a su rápida propagación, existe la necesidad de diagnósticos rápidos y precisos que permitan monitorear mejor la enfermedad, ya que uno de los principales retos es la detección precoz del SARS-CoV-2 (3). Es imprescindible contar con métodos de diagnóstico confiables para la determinación de esta infección

viral, lo que contribuye a su diagnóstico oportuno, y además reduce la posibilidad de clasificar a individuos como falsos negativos, los que podrían propagar la enfermedad (4).

Diversos institutos de investigación, fueron capaces de implementar pruebas serológicas rápidas basadas en la detección de anticuerpos o inmunoglobulinas específicas de cepas de coronavirus ya sea en sangre venosa o capilar, que permitan obtener resultados en pocos minutos (5,6). Estas pruebas son de gran ayuda diagnóstica complementaria y un apoyo importante en la vigilancia epidemiológica (7). Sin embargo, en varios estudios se menciona que la sensibilidad parece depender de la fase preanalítica y puede ser mayor al 90% a partir de la segunda semana de infección (8,9).

Las pruebas serológicas en medida de la respuesta de los resultados suelen ser una ayuda específica en determinadas circunstancias (10), y En un breve espacio de tiempo, se han comercializado múltiples técnicas serológicas, pero no todas ofrecen resultados óptimos en términos de sensibilidad y especificidad y es limitada la bibliografía que garantice su uso en el contexto clínico (11).

La PAHO en su publicación “Directrices de laboratorio para la detección y el diagnóstico de la infección por el virus responsable de la COVID-19” establece claramente que las pruebas serológicas poseen menor sensibilidad. Según los datos actuales, la OPS no recomienda el uso de pruebas rápidas que emplean detección de anticuerpos para el diagnóstico de la COVID-19. Su utilidad en la vigilancia y la investigación epidemiológica aún no se ha establecido (12). El estándar de oro actual para diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 es la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa en tiempo real (RT-PCR) en especímenes del tracto respiratorio (13).

Del total de casos confirmados en el Perú se evidenció la elección de la población de acuerdo a las pruebas de diagnóstico de Covid-19 en el cual de (821, 564) 187,315 fueron obtenidos mediante prueba molecular y 634,249 mediante prueba serológica. En Lima metropolitana 123,662 personas fueron diagnosticados usando pruebas moleculares y 221,674 pruebas serológicas, es decir el 36% fueron diagnosticados con pruebas moleculares y 64% por pruebas serológicas. Mientras que en Arequipa el 12% empleo prueba molecular y 88% con pruebas serológicas, y en Moquegua el 3.2% fue diagnosticado con prueba molecular y el 96.8% con pruebas serológicas (14,15).

Actualmente Ecuador es el cuarto país en América del Sur con menor número de pruebas de diagnóstico realizadas por millón de personas, estas pruebas comprenden pruebas moleculares y pruebas rápidas. Las pruebas serológicas detectan los anticuerpos producidos como respuesta a la infección a partir del sexto día después de los primeros síntomas, y anticuerpos que duran en media 6 semanas o más. El desarrollo de pruebas serológicas nace de la necesidad de tener una herramienta para el diagnóstico y estudios seroepidemiológicos, ya que estas pruebas son más fáciles de aplicar y necesitan de menos infraestructura que las pruebas moleculares (16).

En un estudio en Ecuador, destacan que las pruebas de neutralización, inmunofluorescencia y Elisa, Wester blot, cromatografía (test rápido), reacción de amplificación; cuya sensibilidad para estos test serológicos rápidos (Prueba de anticuerpos combinados IgG-IgM de Covid-19) son variables, observando sensibilidad

del 88,6% y especificidad del 90,63% (6). No obstante, también se ha referido sensibilidad que no llega al 48% (17).

La pandemia actual de SARS-CoV-2 plantea numerosos desafíos para la salud, entre ellos el uso adecuado y la interpretación adecuada de las diferentes pruebas disponibles en diferentes entornos clínicos. Como toda prueba diagnóstica, las del SARS-CoV-2 tienen limitaciones metodológicas de sensibilidad (S) y especificidad (E), que eventualmente determinan su valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) (18). Además, su rendimiento diagnóstico depende del contexto clínico en el que se utilicen estas pruebas, es decir, de la probabilidad pretest. Por esta razón, el presente artículo tiene como objetivo analizar y detallar los factores determinantes que influyen en la ocurrencia de falsos negativos en pruebas serológicas de covid-19 y su asociación a enfermedades catastróficas en pacientes adultos.

Teniendo en cuenta los elementos antes descritos, se define como objetivo de la presente investigación: Analizar y detallar los factores determinantes que influyen en la ocurrencia de falsos negativos en pruebas serológicas de covid-19 y su asociación a enfermedades catastróficas en pacientes adultos.

Materiales y métodos

Investigación de diseño documental con carácter descriptivo y exploratorio el cual permitió seleccionar artículos relacionados al tema, donde los autores exponen los resultados obtenidos del mismo, logrando así obtener un conocimiento amplio con respecto a la problemática planteada.

Resultados y discusión

Tabla 1. Factores determinantes que influyen en la ocurrencia de falsos negativos en pruebas serológicas de covid-19 y su asociación a enfermedades catastróficas en pacientes adultos.

Autor	Año	País	Hallazgos
Dong y col. (31)	2019	China	Las pruebas serológicas de IgG e IgM específicas a SARS-CoV-2 no deben utilizarse como diagnóstico definitivo, sino que siempre es necesario el análisis molecular genético.
Zhao y col. (40)	2020	Perú	La detección del ARN disminuyó de 66,7 % en las muestras recolectadas antes del día 7 al 45,5 % durante los días 15-39.
Velavan y col. (41)	2020	Argentina	La dificultad de conocer con certeza cuándo estas inmunoglobulinas aparecen en las muestras sanguíneas, lo que podría conducir a formular un diagnóstico falso negativo.
Guan y col. (42)	2020	China	El 47.16% de los pacientes que con frecuencia se realizan pruebas serológicas son adultos de 43 años, en mayor proporción del sexo masculino y tienden a ser de mayor edad, estos cursan el Covid-19 con síntomas leves que no requieren hospitalización.
Mejía y col. (43)	2021	Colombia	El estudio de frecuencia respecto a las pruebas serológicas, el 65.31% pacientes corresponden a adultos de 59 años.

Lisboa y col (44)	2020	Ecuador	Se necesitan con urgencia estudios clínicos de mayor calidad que evalúen la precisión diagnóstica de las pruebas serológicas para covid-19. Actualmente, la evidencia disponible no respalda el uso continuado de las pruebas serológicas existentes en el punto de atención.
Junxiong y col (44)	2020	Corea del Sur	Las pruebas serológicas pueden ser usados en lugares donde no está disponible los tests de ampliación de material genético, sin embargo, este no asegura un resultado exacto, estarían propensos tanto aun falso positivo o un falso negativo. Complementar con otras pruebas, es el método de elección
Vidal y col. (45)	2020	Perú	La prueba serológica rápida logró detectar un mayor número de casos respecto a la molecular, sobre todo a partir de la segunda semana de inicio de síntomas. Además, presentó una alta especificidad.
Ying-Hui y col. (46)	2021	China	El adulto es más propenso a sufrir comorbilidad y por ende presentar casos más graves de Covid-19, se evidencio un 75% de falsos negativos respecto a las pruebas serológicas en esta población y requieren un diagnóstico más preciso con pruebas moleculares. Los resultados erróneos aumentaron las enfermedades preexistentes de los pacientes.
Ortiz y col. (47)	2021	Italia	La mayoría de los participantes estaban en el hospital con covid-19, por lo que era probable que tuvieran una enfermedad más grave que las personas con síntomas leves que no fueron hospitalizadas. Esto significa que no se sabe el nivel de exactitud de las pruebas de anticuerpos para las personas con enfermedades más leves o sin síntomas.

En el presente estudio gracias a los hallazgos de los diferentes autores incluidos en el mismo, se evidencia que las pruebas rápidas serológicas son exámenes inmunocromatográficos o de inmunoensayo de flujo lateral, y son utilizadas con mayor frecuencia en adultos debido a que son sencillos y muy fáciles de realizar, a razón de que detectan, en un solo paso, los anticuerpos contra el virus. Se considera que la fase preanalítica, los días de infección y sí que el paciente ha recibido tratamiento, estos son los factores que más resaltan en la prevalencia de falsos negativos. En este sentido, una de las limitaciones del diagnóstico basado en la detección de inmunoglobulinas específicas a un determinado antígeno es la dificultad de conocer con certeza cuándo estas inmunoglobulinas aparecen en las muestras sanguíneas, lo que podría conducir a formular un diagnóstico falso negativo.

Incluso, Dong y col. (31) plantean que es tan compleja la sintomatología del perfil de Covid-19, que las pruebas serológicas de IgG e IgM específicas a SARS-CoV-2, es por esto que no deben utilizarse como diagnóstico definitivo, sino que siempre es necesario el análisis molecular genético. Los diagnósticos muchas veces no son certeros y no es a causa del protocolo de ensayo o por el personal técnico, sino porque dependen de la carga viral y de si el paciente ha recibido o no tratamiento.

Recientemente, Zhao y col. (40) demostraron que en pacientes infectados con SARS-CoV-2 la presencia de anticuerpos IgM e IgG fue menor al 40 % dentro de la primera semana desde el inicio de la infección y aumentó rápidamente hasta el 100 % para el día 15 (presencia de IgM e IgG en el 94,3 % y el 79,8 % de los casos, respectivamente). En contraste, la detección del ARN disminuyó de 66,7 % en las muestras recolectadas antes del día 7 al 45,5 % durante los días 15-39. Es interesante observar que la combinación de

detecciones de ARN y anticuerpos mejoró significativamente la sensibilidad del diagnóstico de la enfermedad Covid-19, incluso en la fase temprana de la infección. Demostró, además, que las pruebas serológicas pueden contribuir a lograr un diagnóstico oportuno, y que la detección de anticuerpos totales es mucho más sensible que IgM e IgG para detectar la infección.

El Covid-19 ha sido responsable de más de un millón doscientas mil muertes este año alrededor del mundo y contagiados con posibles graves secuelas. Por eso es importante optimizar las acciones para poder diagnosticar a tiempo la enfermedad.

Por otra parte, Guan y col. (42) en su estudio los pacientes que se realizaron pruebas serológicas fueron de 47.16% sexo masculino y la mediana de edad fue de 43 años. Resultados que concuerdan con Mejía y col. (43) donde el 65.31% pacientes eran del sexo masculino y la mediana de edad era de 59 años. En ambos estudios son pacientes que cursan el Covid-19 con síntomas leves que no requieren hospitalización. A pesar de la evidencia sobre el uso de pruebas moleculares para el diagnóstico de Covid-19 se afirma que la RT-PCR es el estándar de oro actual para el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2 al igual que Ying-Hui y col. (46) y Lisboa y col (44) atribuyen que no existe evidencia suficiente para apoyar el uso continuo de las pruebas serológicas.

Junxiong y col (44) mencionaron que las pruebas RT-PCR son las principales para diagnóstico teniendo mayor sensibilidad y especificidad. Pero admitió que las pruebas serológicas pueden ser usados en lugares donde no está disponible los tests de ampliación de material genético. Las pruebas serológicas deberían reservarse para estudios epidemiológicos y encuestas poblacionales. En estudio se encontró que el 22,57% de la población había sido diagnosticada empleando RTPCR y el 78,43% empleando pruebas rápidas. Resultado respaldado por el estudio de Vidal y col. (45) donde se concluyó que la prueba serológica rápida logró detectar un mayor número de casos respecto a la molecular, sobre todo a partir de la segunda semana de inicio de síntomas. Además, presentó una alta especificidad, aunque solo especificaron su utilidad como prueba complementaria a la prueba molecular, no como reemplazo de esta.

Ortiz y col. (47) agregaron que, a mayor edad, mayor posibilidad de recurrir a esta prueba. Por otra parte lo contradice los resultados de Velavan y col. (41) los cuales mencionaron que sea porque el adulto mayor es más propenso a sufrir comorbilidad y por ende presentar casos más graves de Covid-19, estos recurren a establecimientos de mayor nivel donde tienen más acceso a pruebas moleculares y requieren un diagnóstico más preciso. Zhao y col. (40) argumentan es importante el uso de pruebas moleculares para pacientes de mayor edad, en caso de presentarse un caso sospechoso se debe de aplicar la prueba rápida IgM/IgG, para descartar un falso negativo.

Conclusiones

Las pruebas serológicas no son una estrategia adecuada para la identificación de pacientes asintomáticos y presintomáticos. Las pruebas serológicas rápidas para la detección de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 específicos se pueden utilizar como ayuda diagnóstica, pero el diagnóstico debe confirmarse mediante RT-PCR. Las pruebas rápidas deben reservarse para pacientes con síntomas que duran más de 11 días.

Los protocolos de seguridad para la obtención, traslado, manejo y utilización de la muestra son de suma importancia para proporcionar resultados precisos e interpretables. Complementar las fortalezas de pruebas moleculares que permiten la detección específica del SARS-CoV-2 con ensayos inmunológicos que valoran la respuesta inmune del hospedero será crucial para el diagnóstico certero, y a tiempo, de los pacientes. Por ahora, los datos sobre la eficacia de las pruebas de antígenos en el entorno clínico son limitados: se recomienda realizar validaciones emparejadas de pruebas de AAN y pruebas del antígeno en estudios clínicos con el fin de determinar cuáles de las pruebas de detección de antígenos que se están elaborando o que ya se han comercializado muestran resultados aceptables en estudios de campo representativos.

Cuando los resultados sean aceptables, se podrían incluir pruebas de diagnóstico rápido de antígenos en un algoritmo de diagnóstico con el fin de reducir el número de pruebas moleculares que es preciso realizar y para contribuir a una rápida identificación y gestión de los casos de Covid-19. La forma en que la detección de antígenos se incorporaría al algoritmo de pruebas depende de la sensibilidad y la especificidad de la prueba de antígenos y de la prevalencia de la infección por el SARS-CoV-2 en la población de prueba prevista.

Si bien los exámenes de laboratorio son determinantes para el diagnóstico de la enfermedad, no menos relevante es realizar una buena toma de muestra al paciente, procedimiento que contribuirá a la conservación de la muestra y la fiabilidad del resultado final. En este sentido, los errores de diagnóstico como consecuencia de incorrectos procedimientos preanalíticos pueden ocurrir en los laboratorios clínicos, sobre todo cuando el personal está sometido a entregar resultados bajo alta presión laboral, tal como ocurre en los laboratorios en todo el mundo debido al crecimiento exponencial de casos positivos a SARS-CoV-2. Es imprescindible contar con métodos de diagnóstico confiables para la determinación de esta infección viral, lo que contribuye a su diagnóstico oportuno, y además reduce la posibilidad de clasificar a individuos como falsos negativos, lo que podría propagar la enfermedad.

Referencias

1. Pedrañez Santana AB, Robalino J, Muñoz N, Tene D, Pan American Health Organization. Covid-19 cases and deaths reported by countries and territories in the Americas. QhaliKay Rev Ciencias la Salud ISSN 2588-0608. 2021 Sep;5(3):75.
2. Pedrañez Santana AB, Robalino J, Muñoz N, Tene D. Laboratorio clínico y Covid-19. Diagnóstico y biomarcadores asociados con la progresión de la enfermedad. QhaliKay Rev Ciencias la Salud ISSN 2588-0608 [Internet]. 2021 Sep 15 [cited 2022 Mar 2];5(3):75. Available from: <https://revistas.utm.edu.ec/index.php/QhaliKay/article/view/3572/3679>
3. Pedrañez Santana AB, Robalino J, Muñoz N, Tene D. Laboratorio clínico y Covid-19. Diagnóstico y biomarcadores asociados con la progresión de la enfermedad. QhaliKay Rev Ciencias la Salud ISSN 2588-0608 [Internet]. 2021 Sep 15 [cited 2022 Mar 3];5(3):75. Available from: <https://revistas.utm.edu.ec/index.php/QhaliKay/article/view/3572/3679>
4. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of

- Clinical Specimens [Internet]. Vol. 323, JAMA - Journal of the American Medical Association. American Medical Association; 2020 [cited 2022 Mar 2]. p. 1843–4. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762997>
5. Vidal-Anzardo M, Solis G, Solari L, Minaya G, Ayala-Quintanilla B, Astete-Cornejo J, et al. Evaluation under field conditions of a rapid test for detection of IgM AND IgG antibodies against SARS-CoV-2. Rev Peru Med Exp Salud Publica [Internet]. 2020 [cited 2022 Mar 2];37(2):203–9. Available from: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342020000200203&lng=es&nrm=iso&tlng=es
6. Aguilar Ramírez P, Enriquez Valencia Y, Quiroz Carrillo C, Valencia Ayala E, de León Delgado J, Pareja Cruz A. Pruebas diagnósticas para la Covid-19: la importancia del antes y el después. Horiz Médico [Internet]. 2020 Jun 30 [cited 2022 Mar 2];20(2):e1231. Available from: <http://dx.doi.org/10.24265/horizmed.2020.v20n2.14>
7. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients with Novel Coronavirus Disease 2019. Clin Infect Dis [Internet]. 2020 Oct 15 [cited 2022 Mar 2];71(16):2027–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32221519/>
8. Pan American Health Organization. Laboratory Guidelines for the Detection and Diagnosis of Covid-19 Virus Infection. Paho [Internet]. 2020 [cited 2022 Mar 2];1–7. Available from: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52458>
9. Vidal-Anzardo M, Solis G, Solari L, Minaya G, Ayala-Quintanilla B, Astete-Cornejo J, et al. Evaluation under field conditions of a rapid test for detection of IgM AND IgG antibodies against SARS-CoV-2. Rev Peru Med Exp Salud Publica [Internet]. 2020 Aug 28 [cited 2022 Mar 2];37(2):203–9. Available from: <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2020.372.5534>
10. Yong G, Yi Y, Tuantuan L, Xiaowu W, Xiuyong L, Ang L, et al. Evaluation of the auxiliary diagnostic value of antibody assays for the detection of novel coronavirus (SARS-CoV-2). J Med Virol [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2022 Mar 2];92(10):1975–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32320064/>
11. Infante Urrios A, Navarro Pérez L, Buñuel Adán F, Ortiz de la Tabla Ducasse V. Serological diagnosis of SARS-CoV-2. Diagnostic rentability of a chemiluminescence test. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2021 Oct 1;39(8):419–20.
12. Organización Panamericana de la Salud (OPS), Organización Mundial de la Salud (OMS). Directrices de laboratorio para la detección y el diagnóstico de la infección por el virus responsable de la COVID-19, 8 de julio del 2020 [Internet]. Publicaciones Generales. 2020 [cited 2022 Mar 3]. Available from: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52471>

13. Lippi G, Simundic AM, Plebani M. Potential preanalytical and analytical vulnerabilities in the laboratory diagnosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19) [Internet]. Vol. 58, Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Clin Chem Lab Med; 2020 [cited 2022 Mar 3]. p. 1070–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32172228/>
14. Instituto Nacional de Salud y Centro Nacional de Epidemiología prevención y control de enfermedades. Covid 19 en el Perú - Ministerio del Salud [Internet]. MINSA. 2020 [cited 2022 Mar 3]. p. 4. Available from: https://covid19.minsa.gob.pe/sala_situacional.asp
15. García Zuleta MF. Diferencias de las características sociodemográficas de pacientes diagnosticados de Covid-19 empleando pruebas moleculares en comparación con pruebas serológicas en el Perú, durante el periodo de Marzo a Setiembre 2020. Angew Chemie Int Ed 6(11), 951–952 [Internet]. 2020 [cited 2022 Mar 3];5–48. Available from: <https://repositorio.urp.edu.pe/handle/URP/3788>
16. Valencia Portillo RT, Uscata BA, Gonzales-Zubiate FA, Medina KJ, Sevillano OR, Ramos-Sanchez EM. Rapid tests for COVID-19, the best alternative for Ecuador. Rev Bionatura [Internet]. 2020 [cited 2022 Mar 3];5(3):1280–3. Available from: <https://www.revistabionatura.com/files/2020.05.03.21.pdf>
17. Meza Calvache JM, Estrada Rodríguez AD, Chabusa Chabusa CB, Velasco Paucar VA. Utilidad de Pruebas de cadena de polimerasa, pruebas rápidas y Tomografías en pacientes con Covid-19. J Am Heal [Internet]. 2020 Jul 17 [cited 2022 Mar 3];3(2):32–9. Available from: <https://www.jah-journal.com/index.php/jah/article/view/28/60>
18. Vila Muntadas M, Agustí Sunyer I, Agustí Garcia-Navarro A. Covid-19 diagnostic tests: importance of the clinical context [Internet]. Vol. 157, Medicina Clinica. Med Clin (Barc); 2021 [cited 2022 Mar 3]. p. 185–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34158178/>
19. Peña López BO, Rincón Orozco B, Castillo León JJ. SARS-CoV-2: generalidades bioquímicas y métodos de diagnóstico. Scielo [Internet]. 2020 Sep 25 [cited 2022 Mar 3];18(35):11–33. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1794-24702020000300011&lng=en&nrm=iso&tlng=es
20. Pang J, Wang MX, Ang IYH, Tan SHX, Lewis RF, Chen JIP, et al. Potential rapid diagnostics, vaccine and therapeutics for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV): A systematic review [Internet]. Vol. 9, Journal of Clinical Medicine. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2020 [cited 2022 Mar 3]. p. 623. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7141113/>
21. Lisboa Bastos M, Tavaziva G, Abidi SK, Campbell JR, Haraoui LP, Johnston JC, et al. Diagnostic accuracy of serological tests for covid-19: Systematic review and meta-analysis. BMJ [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2022 Mar 3];370:2516. Available from: <https://www.bmj.com/content/370/bmj.m2516>
22. Li Z, Yi Y, Luo X, Xiong N, Liu Y, Li S, et al. Development and clinical application of a rapid IgM-

- IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. J Med Virol [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2022 Mar 3];92(9):1518–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32104917/>
23. Vidal-Anzardo M, Solis G, Solari L, Minaya G, Ayala-Quintanilla B, Astete-Cornejo J, et al. Evaluation under field conditions of a rapid test for detection of IgM AND IgG antibodies against SARS-CoV-2. Rev Peru Med Exp Salud Publica [Internet]. 2020 Sep 24 [cited 2022 Mar 3];37(2):203–9. Available from: <https://rpmesp.ins.gob.pe/index.php/rpmesp/article/view/5534>
 24. Dayana Jesslyn Alcivar-Alcivar, Mary Stefania Alvarado-Cruz, Genessis Arelis Bailón-López DHR-P. Covid-19 y la importancia de las pruebas complementarias de laboratorio | Alcivar-Alcivar | Dominio de las Ciencias [Internet]. Polo de Capacitación, Investigación y Publicación (POCAIP). 2021 [cited 2022 Mar 3]. Available from: <https://www.dominiodelasciencias.com/ojs/index.php/es/article/view/1858/3774>
 25. West CP, Montori VM, Sampathkumar P. Covid-19 Testing: The Threat of False-Negative Results [Internet]. Vol. 95, Mayo Clinic Proceedings. Elsevier Ltd; 2020 [cited 2022 Mar 3]. p. 1127–9. Available from: 10.1016/j.mayocp.2020.04.004
 26. Mayo Clinic. Pruebas de diagnóstico para Covid-19 [Internet]. 2020 [cited 2022 Mar 3]. Available from: <https://www.mayoclinic.org/es-es/tests-procedures/covid-19-diagnostic-test/about/pac-20488900>
 27. Centro para el control y la prevención de enfermedades. Anticuerpos y Covid-19 [Internet]. CDC. 2021 [cited 2022 Mar 3]. Available from: <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/your-health/about-covid-19/antibodies.html>
 28. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Pruebas de detección del Covid-19: información importante | CDC [Internet]. CDC. 2022 [cited 2022 Mar 3]. Available from: <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/testing.html>
 29. Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in Covid-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic [Internet]. Vol. 38, Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology. Asian Pac J Allergy Immunol; 2020 [cited 2022 Mar 3]. p. 1–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32105090/>
 30. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses [Internet]. Vol. 92, Journal of Medical Virology. J Med Virol; 2020 [cited 2022 Mar 3]. p. 424–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31981224/>
 31. Dong X, Cao Y yuan, Lu X xia, Zhang J jin, Du H, Yan Y qin, et al. Eleven faces of coronavirus disease 2019. Allergy Eur J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2022 Mar 3];75(7):1699–709. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32196678/>

32. Avivar Oyonarte C. Covid-19 Resultados falsos negativos y falsos positivos, la robustez de los sistemas de en nuestros laboratorios públicos clínicos Andaluces capaces de detectarlos. J Chem Inf Model [Internet]. 2020 [cited 2022 Mar 2];53(9):5. Available from: <https://sanac.org/index.php/home-noticias/347-covid-19-resultados-falsos-negativos-y-falsos-positivos-la-robustez-de-los-sistemas-de-calidad-en-nuestros-laboratorios-publicos-clinicos-andaluces-capaces-de-detectarlos>
33. Organización Mundial de la Salud. Pruebas diagnósticas para el SARS-CoV-2 Información general sobre el SARS-CoV-2. OMS [Internet]. 2020 [cited 2022 Mar 3];1–10. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/335830/WHO-2019-nCoV-laboratory-2020.6-spa.pdf>
34. Aguilar Ramírez P, Enriquez Valencia Y, Quiroz Carrillo C, Valencia Ayala E, de León Delgado J, Pareja Cruz A. Pruebas diagnósticas para la Covid-19: la importancia del antes y el después. Horiz Médico [Internet]. 2020 Jun 30 [cited 2022 Mar 3];20(2):e1231. Available from: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-558X2020000200014&lng=es&nrm=iso&tlng=es
35. Manchanda Y, Das S, De A. Coronavirus disease of 2019 (Covid-19) facts and figures: What every dermatologist should know in this hour of need. Indian J Dermatol [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2022 Mar 3];65(4):251–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7423240/>
36. van Zyl G, Maritz J, Newman H, Preiser W. Lessons in diagnostic virology: expected and unexpected sources of error [Internet]. Vol. 29, Reviews in Medical Virology. Rev Med Virol; 2019 [cited 2022 Mar 3]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31145511/>
37. Jiménez-Ruiz CA, López-Padilla D, Alonso-Arroyo A, Aleixandre-Benavent R, Solano-Reina S, de Granda-Orive JJ. Covid-19 and Smoking: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Evidence. Arch Bronconeumol [Internet]. 2021 Jan 1;57:21–34. Available from: <https://www.archbronconeumol.org/es-covid-19-tabaquismo-revision-sistemica-metaanalisis-articulo-S0300289620302362>
38. Otano M, Mejía A, Avilés M. Vista de Principios bioéticos y su aplicación en las investigaciones médico-científicas. Cien Ecu [Internet]. 2021 [cited 2022 Feb 14];3(3):9–16. Available from: <http://www.cienciaecuador.com.ec/index.php/ojs/article/view/27/90>
39. Garcia Sanchez BN, Cubillos Romero CC. Factores asociados a la Sifilis gestacional en mujeres Colombianas y Venezolanas que reciben atencion en una institucion de alta complejidad en Salud, en el departamento de Norte de Santander, año 2017 y 2018. Univ del Rosario [Internet]. 2019 [cited 2022 Feb 27]; Available from: <https://repository.urosario.edu.co/bitstream/handle/10336/19873/Garcia-Sanchez-Brigitt-Nathaly-2019.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
40. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients

- with Novel Coronavirus Disease 2019. Clin Infect Dis [Internet]. 2020 Oct 15 [cited 2022 Mar 3];71(16):2027–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32221519/>
41. Velavan TP, Meyer CG. The Covid-19 epidemic [Internet]. Vol. 25, Tropical Medicine and International Health. Trop Med Int Health; 2020 [cited 2022 Mar 3]. p. 278–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32052514/>
 42. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med [Internet]. 2020 Apr 30 [cited 2022 Mar 3];382(18):1708–20. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2002032>
 43. Mejía F, Medina C, Cornejo E, Morello E, Vásquez S, Alave J, et al. Características clínicas y factores pronósticos relacionados con la mortalidad en pacientes adultos hospitalizados por Covid-19 en un hospital público de Lima, Perú. Tetrahedron Lett [Internet]. 2020 [cited 2022 Mar 3];28(44):5241–4. Available from: <https://search.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/resource/en/ppcovidwho-4550>
 44. Lisboa Bastos M, Tavaziva G, Abidi SK, Campbell JR, Haraoui LP, Johnston JC, et al. Diagnostic accuracy of serological tests for covid-19: Systematic review and meta-analysis. BMJ [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2022 Mar 3];370. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32611558/>
 45. Vidal-Anzardo M, Solis G, Solari L, Minaya G, Ayala-Quintanilla B, Astete-Cornejo J, et al. Evaluation under field conditions of a rapid test for detection of IgM AND IgG antibodies against SARS-CoV-2. Rev Peru Med Exp Salud Publica [Internet]. 2020 Sep 24 [cited 2022 Mar 3];37(2):203–9. Available from: <https://rpmpesp.ins.gob.pe/index.php/rpmpesp/article/view/5534/3707>
 46. Jin YH, Cai L, Cheng ZS, Cheng H, Deng T, Fan YP, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version) [Internet]. Vol. 7, Military Medical Research. BioMed Central Ltd.; 2020 [cited 2022 Mar 3]. p. 1–23. Available from: <https://mmrjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40779-020-0233-6>
 47. Ortiz R, Leonardo L, Lafont MO, Eiros Bouza JM. Falsos resultados en El diagnóstico serológico de la Infección por virus de la Inmunodeficiencia Humana. Control Calid SEIMC [Internet]. 2001 [cited 2022 Mar 3];13(4):27–32. Available from: <https://www.seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/serologia/VIHrev02.pdf>