

NOTA INFORMATIVA

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS PARA COVID-19 (en progreso)

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS PARA LA SALUD ACTUALIZACIÓN AL 19 DE JUNIO, 2020









Junio, 2020

D.R. Secretaría de Salud

Lieja 7, Col. Juárez

06600, México, Ciudad de México

México. Secretaría de Salud, CENETEC.

Se permite la reproducción total o parcial, sin fines comerciales, citando la fuente.

Este documento contiene información objetiva e imparcial de la mejor evidencia disponible a nivel nacional e internacional sobre la precisión, sensibilidad y especificidad de las pruebas diagnósticas para COVID-19 a la fecha de la realización.

CENETEC no se responsabiliza de la interpretación, opinión, recomendaciones o acciones que pudieran derivarse del uso del presente documento.

Este documento puede usarse solo con fines académicos y de investigación otorgando los créditos correspondientes; queda prohibido su uso con fines de lucro. La reproducción, copia o distribución en versiones impresas o electrónicas requiere la autorización previa del CENETEC.

Los integrantes de este Centro se declaran libres de conflicto de interés. Este documento se realizó con financiamiento y recursos de la Secretaría de Salud/Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS PARA COVID-19

Tipos de Pruebas disponibles

Actualmente, las pruebas de laboratorio utilizadas para la enfermedad respiratoria COVID-19 causada por el virus SARS-CoV-2, incluyen métodos basados en la detección de ácidos nucleicos del virus y en la reacción antígeno-anticuerpo (IgM/IgG) producidos en respuesta a la infección.

La detección rápida de casos y contactos se hizo crítica para responder eficazmente al brote de COVID-19. A continuación, se describen los 3 tipos principales de pruebas diagnósticas con las que se puede detectar el virus SARS-CoV-2¹:

• Moleculares: Detectan ácidos nucleicos de SARS-CoV-2.

La prueba de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR), ha sido la prueba de primera línea usada frente al brote de SARS-CoV-2. La PCR es el estándar de referencia para el diagnóstico molecular de agentes infecciosos, ya que es una técnica capaz de proporcionar una sensibilidad y especificidad cercanas al 100% con ensayos diseñados adecuadamente en situaciones controladas2. El tiempo que tarda en obtenerse el resultado es de 4 a 6 horas.

El diagnóstico definitivo para COVID-19, se establece en dos pasos por separado:

- 1. En primera instancia se toma la muestra que puede ser: hisopado nasofaríngeo y orofaríngeo, lavado bronco alveolar, aspirado traqueal o nasal, esputo, tejidos, suero en fase aguda, así como sangre entera. Dicha muestra se deposita en medios para cultivos virales y se somete a un panel diferencial por PCR en tiempo real para una serie de agentes infecciosos que generan el síndrome respiratorio infeccioso: Influenza A, Influenza B, Adenovirus y RNA virus, entre estos últimos se incluye el grupo de los coronavirus.
- 2. Si la prueba resulta positiva a coronavirus, se realiza una segunda prueba de PCR (punto final), para identificar la secuencia específica del betacoronavirus COVID-19. No hay datos sobre la precisión de esta prueba para la detección de este virus en específico; pero en general, la metodología de PCR ha demostrado tener una alta sensibilidad y especificidad.
- Detección de Antígenos: Detectan antígenos de SARS-CoV-2.

Están destinadas a la detección cualitativa de la proteína del antígeno viral SARS-COV-2 en muestras de suero y plasma humano o también en muestras nasales o nasofaríngeas.

• Detección de Anticuerpos: Identifican anticuerpos de SARS-CoV-2.

Miden la cantidad de anticuerpos o proteínas presentes en la sangre cuando el organismo responde a una infección específica. Se reconoce que estas son menos complejas que las moleculares y se usan únicamente para identificar anticuerpos, lo que limita su efectividad para el diagnóstico; sin embargo, como se indica en la guía actualizada, la FDA no tiene la intención de objetar la distribución y el uso de pruebas para identificar anticuerpos contra el SARS-CoV-2., cuando las pruebas han sido validadas.

RECOMENDACIONES O CRITERIOS PARA LA REALIZACIÓN DE LAS PRUEBAS.

Organización Mundial de la Salud (OMS)³.

- La decisión de aplicar pruebas de laboratorio para la enfermedad de COVID-19, debe estar basada en factores clínicos y epidemiológicos que estén estrechamente ligados con la probabilidad de estar infectado. Pueden ser considerados pacientes asintomáticos o ligeramente sintomáticos, en caso de que hayan tenido contacto con un caso positivo de COVID-19. Así mismo, los protocolos de detección deben adaptarse a la situación local.
- 2. Es prioritario recoger muestras y realizar rápidamente pruebas apropiadas de los casos sospechosos ¹, que de acuerdo con la OMS y en concordancia con el "Lineamiento Estandarizado para la Vigilancia Epidemiológica y por Laboratorio de COVID-19"⁴, elaborada por la Secretaria de Salud, se define como caso sospechoso aquella persona de cualquier edad que presente enfermedad respiratoria aguda leve o grave y que cuente con alguno de los siguientes antecedentes, hasta 14 días previos al inicio de síntomas:
- 3. Haber estado en contacto con un caso confirmado o bajo investigación a COVID-19.
- 4. Viaje o estancia en países con transmisión local comunitaria de COVID-19.
- 5. Los pacientes positivos, deben ser aislados e investigados los contactos cercanos que hayan tenido durante los dos días previos al desarrollo de los síntomas, para realizarles pruebas solamente si presentan síntomas de COVID-19.
- 6. El algoritmo de laboratorio que debe realizarse, será el de la influenza recomendado por la OPS para la vigilancia rutinaria. Por lo que las pruebas para el COVID-19, deben considerarse sólo para pacientes que cumplan con la definición de caso sospechoso, una vez descartada la influenza y la influenza aviar⁵.

Centros para el Control de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC)6.

El 13 de junio los CDC revisaron y actualizaron el documento "Evaluación y pruebas para personas con la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19)" del 27 de abril y fue reemplazado por el de "Descripción general de las pruebas de SARS-CoV-2". El documento proporciona un resumen de consideraciones y recomendaciones actuales de los Centros en referencia con respecto a las pruebas de SARS-CoV-2.

En este contexto las agrupa en: Recomendaciones para pruebas virales y Recomendaciones para las pruebas de anticuerpos.

Con relación a las *pruebas virales*, que son aquellos ensayos que detectan el ácido nucleico o antígeno SARS-CoV-2 y se analizan con muestras del sistema respiratorio, se recomiendan para diagnosticar una infección aguda y enfatizan que no se debe realizar la prueba al mismo individuo más de una vez en un período de 24 horas.

El documento describe 5 categorías de individuos para la aplicación de este tipo de pruebas:

1. Pruebas para individuos con signos o síntomas compatibles con COVID-19.

Los CDC recomiendan el uso de una prueba para la detección de antígeno de ácidos nucleicos que tenga Autorización para uso de Emergencia de la FDA a fin de evaluar a las personas con síntomas de posible COVID-19, usando el criterio médico.

Se exhorta al personal médico a considerar la realización de pruebas por otras causas de enfermedades respiratorias por ejemplo influenza, además de las pruebas para el SARS-CoV-2; considerando la edad del paciente, la estación del año o el entorno clínico.

2. Pruebas para individuos asintomáticos con exposición reciente conocida o con sospecha al SARS-CoV-2 para controlar la transmisión.

Se recomienda realizar las pruebas virales para todos los contactos cercanos de personas con infección por SARS-CoV-2, especialmente las pruebas iniciales durante un brote o una pandemia por la alta probabilidad de exposición. Deben ser identificados y muestreados rápidamente. En áreas donde las pruebas son limitadas, los CDC han establecido una jerarquía para la realización de las pruebas.

Los CDC recomiendan específicamente las pruebas para todos los recién nacidos de mujeres con COVID-19, independientemente de si hay o no signos de infección. En algunos entornos, se recomiendan pruebas más amplias más allá de los contactos cercanos, como parte de una estrategia para controlar la transmisión del SARS-CoV-2.

3. Pruebas para individuos asintomáticos sin exposición conocida o de sospecha al SARS-CoV-2 para la identificación temprana en entornos especiales.

Están orientadas a ciertos ámbitos que pueden experimentar una rápida propagación del virus SARS-CoV-2 y que resultaría en efectos adversos sustanciales; tales como lugares cerrados durante periodos prolongados de tiempo que albergan poblaciones vulnerables (correccionales y centros de detención) o entornos donde los trabajadores de áreas críticas son desproporcionadamente afectados (personal de atención médica).

4. Pruebas recomendadas para determinar la resolución o conclusión de la infección con SARS-CoV-2

Se propone una estrategia que requiere pruebas en serie y que puede usarse con la estrategia basada en síntomas o tiempo, para determinar cuando una persona con infección por SARS-CoV-2 ya no requiere aislamiento o exclusión laboral.

5. Vigilancia de salud pública para SARS-CoV-2

Las pruebas virales se aplican en sistemas de vigilancia comunitarios, ambulatorios y hospitalarios para identificar casos de infección por SARS-CoV-2. Estos datos ayudan a identificar áreas de alto riesgo, determinar tendencias en la enfermedad por ubicación, proporcionar información sobre el impacto de la enfermedad a largo plazo e informar el pronóstico de la enfermedad.

Así mismo, los CDC presentan la siguiente postura y recomendaciones para el uso de las pruebas serológicas⁷:

Los ensayos serológicos para el SARS-CoV-2 pueden desempeñar un papel importante en la comprensión epidemiológica del virus en la población general, identificar grupos con mayor riesgo de infección y ayudar a determinar si el individuo estuvo infectado incluso sin presentar síntomas. En este contexto, no reemplazan los métodos de detección directa como herramienta principal para diagnosticar una infección activa por SARS-CoV-2, pero tienen varias aplicaciones importantes en el monitoreo y la respuesta a la pandemia de COVID-19.

Agregan que, hasta el momento, no deben usarse para determinar si un individuo es inmune. Pueden ayudar a determinar la proporción de una población previamente infectada con SARS-CoV-2 y proporcionar información sobre poblaciones que pueden ser inmunes y potencialmente protegidas. En algunos casos, los resultados ayudan a identificar a las personas posiblemente infectadas con

SARS-CoV-2 y determinar quién podría calificar para donar sangre y usarse en la elaboración de plasma convaleciente como un posible tratamiento para aquellos que están gravemente enfermos de COVID-19.

Sin embargo, se aclara, faltan datos definitivos y sigue siendo incierto si las personas con anticuerpos están protegidas contra la reinfección con SARS-CoV-2 y, de ser así, qué concentración de anticuerpos se necesita para conferir protección.

En la pandemia actual se prefiere, en la mayoría de los casos, maximizar la especificidad y por lo tanto obtener un mejor valor predictivo positivo en un algoritmo serológico; ya que la prevalencia general de anticuerpos en la mayoría de las poblaciones es probablemente baja. Por ejemplo, en una población donde la prevalencia es del 5%, una prueba con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 95% arrojará un valor predictivo positivo del 49%.

Se identifican las siguientes limitaciones de las pruebas serológicas:

- No se ha determinado aún la cinética de la respuesta de los anticuerpos, su longevidad y ni su capacidad para proteger contra infecciones repetidas. Por lo tanto, a la espera de datos adicionales, la presencia de anticuerpos no puede equipararse con la inmunidad de un individuo contra la infección por SARS-CoV-2.
- Pueden exhibir reactividad cruzada con otros coronavirus, como los que causan el resfriado común y generar falsos positivos.
- Algunas personas pueden no desarrollar anticuerpos detectables después de la infección o bien disminuir con el tiempo a niveles indetectables.

Recomendaciones para el uso de pruebas serológicas:

Preferir las pruebas serológicas que tienen Autorización de uso de Emergencia (EUA) dado que los datos de rendimiento han sido revisados por la FDA.

Los resultados deben interpretarse en el contexto de los valores predictivos esperados, positivos y negativos.

Asegurar el valor predictivo positivo eligiendo pruebas con una especificidad suficientemente alta y probando personas o poblaciones con una alta probabilidad, previa a la prueba, de tener anticuerpos. Si no se puede asegurar un alto valor predictivo positivo con una sola prueba, usar un algoritmo de prueba ortogonal.

El tipo de inmunoglobulina no debe determinar el ensayo elegido en la mayoría de las circunstancias, dado que no existe una ventaja de rendimiento sustancial de los ensayos, ya sea que prueben para IgG, IgM e IgG, o anticuerpos totales.

No deben usarse para determinar el estado inmune en individuos hasta que se establezca la presencia, durabilidad y duración de la inmunidad.

Las pruebas serológicas se pueden ofrecer como apoyo diagnóstico de la enfermedad aguda, cuando los pacientes se presenten tardíamente entre 9 y 14 días después del inicio de la enfermedad.

Entre las recomendaciones que establecen para las personas que dan positivo por anticuerpos anti-SARS-CoV-2 son:

• Las personas asintomáticas que dan positivo por pruebas serológicas y que no tienen antecedentes recientes de una enfermedad compatible con COVID-19 tienen una baja probabilidad de infección activa y deben seguir las recomendaciones generales para prevenir la infección por SARS-CoV-2 y continuar con actividades normales, incluyendo trabajo.

- Las personas que hayan tenido una enfermedad confirmada o compatible con COVID-19 deben seguir las instrucciones previas sobre la reanudación de las actividades normales, incluido el trabajo.
- No debe haber cambios en la práctica clínica o en el uso de equipos de protección personal por parte de los trabajadores de atención médica y los individuos con resultados positivos.
- Los resultados de las pruebas serológicas no deben usarse para tomar decisiones sobre la agrupación de personas que residen o son admitidas en entornos de congregación, como escuelas, dormitorios o instalaciones correccionales.

Los resultados de las pruebas serológicas no deben usarse para tomar decisiones sobre el regreso de personas al lugar de trabajo

Centro europeo para la prevención y control de enfermedades para el uso de pruebas diagnósticas para COVID-198.

El informe técnico del Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC), del 1º de abril, en concordancia con la OMS, manifiesta que se recomiendan las pruebas moleculares para la detección del virus SARS-CoV-2 para el diagnóstico de COVID-19 y es la estrategia actual de los estados miembros.

La organización no gubernamental FIND (https://www.finddx.org/) enumera 22 pruebas rápidas de detección de antígenos y más de 160 pruebas rápidas de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 con marcado de la Comunidad Europea (CE), lo que significa que cumplen con la legislación pertinente de la Unión Europea. No obstante, el grupo de trabajo especializado de la Comisión de las autoridades de los Estados miembros identificó diversas inconsistencias como datos incompletos, fraudulentos o sin fundamento, por lo que se determinó la necesidad de la validación clínica del rendimiento diagnóstico de las pruebas rápidas para COVID-19, en la vida real, comparándola con una prueba estándar de oro en un número suficientemente grande de sujetos de la población objetivo antes de introducirlos en la rutina como una prueba de diagnóstico independiente.

PRUEBAS EMERGENTES

Para atender la demanda mundial se han desarrollado recientemente diversas pruebas diagnósticas que prometen ser más rápidas que la PCR utilizada actualmente.

La Food and Drug Administration (FDA) ha emitido autorización para alrededor de 30 pruebas diagnósticas, entre las que se destacan por su rapidez en ofrecer resultados las siguientes pruebas moleculares:

- 1. Xpert Xpress SARS-CoV-2 (Cepheid)⁹; prueba "point of care" molecular automatizada para la detección cualitativa de SARS-CoV-2, que ofrece resultados en 45 minutos. Para su determinación, se necesita del equipo GeneXpert. No se han reportado datos sobre la sensibilidad y especificidad de esta prueba. Actualmente se están corriendo protocolos de validación en Estados Unidos, financiados en parte por el Departamento de Salud y Servicios Sociales de ese país. Esta prueba cuenta con autorización de COFEPRIS.
- 2. Cobas® (Roche)¹º; ensayo cualitativo que permite la detección de ácidos nucleicos en muestras de pacientes que cumplen con los criterios clínicos y/o epidemiológicos de COVID-19. Las pruebas son para uso en los sistemas automatizados de alto rendimiento cobas® específicos, los cuales proporcionan hasta 96 resultados en aproximadamente tres horas. No se cuenta con datos de

sensibilidad y especificidad específicos de esta prueba para la detección del virus SARS-CoV-2. Esta prueba cuenta con autorización de COFEPRIS.

3. ID NOW™ COVID19 (Abbott)¹¹; prueba molecular rápida in vitro que identifica el ARN del virus SARS-CoV-2 en muestras nasales y nasofaríngeas. Los resultados se obtienen en un lapso de 13 minutos en caso de ser negativos y en 5 en caso de ser positivo. Para su realización se requiere de un pequeño equipo de identificación molecular denominado ID NOW. Aún no se cuenta con información sobre su sensibilidad y especificidad. Esta prueba no está disponible fuera de los Estados Unidos y por ahora la empresa no tiene planes de ofrecerla en otros países, por lo que Abbott no ha iniciado ningún proceso regulatorio en México para esta prueba.

El 14 de mayo, la FDA emitió una alerta sobre posibles problemas de precisión de esta prueba, derivado de los resultados falsos negativos que se han presentado. Se investiga si la posible causa podría deberse a los tipos de hisopos utilizados o al tipo de medio de transporte viral. La empresa Abbott se ha comprometido a realizar estudios con diseño adecuado y trabajará en conjunto con la FDA, la cual comunicará públicamente cualquier actualización¹².

Esta prueba no ha sido aprobada por COFEPRIS.

Cabe mencionar que ninguna de esas tres pruebas ha sido aprobada por la FDA y han sido autorizadas únicamente bajo la indicación de "Uso de emergencia" para uso en laboratorios certificados para la detección de ácido nucleico del SARS-CoV-2.

Una prueba rápida que se ha desarrollado es el kit diagnóstico SGTi-flex, fabricado en Seúl; se basa en el principio de inmunocromatografía para la determinación de anticuerpos en la sangre entera, es capaz de entregar un resultado en 10 minutos. Esta prueba aún no está disponible en nuestro país y no tiene autorización de "Uso de emergencia" por la FDA.

El 13 de abril, la FDA le otorgó la autorización para "Uso de emergencia" a la prueba TaqPath SARS-CoV-2 para el diagnóstico de COVID-19 en muestras de saliva. La recolección de la muestra requiere que se deposite en un tubo, por lo que se pretende facilite el procedimiento propiciando el menor uso de equipo de protección personal. Además, se disminuye la cantidad de personal de salud y con menor riesgo. La prueba TaqPath SARS-CoV-2 se utiliza también para la detección del SARS-CoV-2 en hisopo orofaríngeo y nasofaríngeo. Las muestras se procesan con el sistema ThermoFisher Applied Biosystems Quant Studio, que es PCR en tiempo real. De acuerdo a los informes de la FDA la concordancia fue del 100% con las muestras naso y orofaringeas¹³.

El 07 de mayo, la FDA también autorizó el uso de esta prueba con la opción de utilizar un kit de auto recolección de muestras de saliva en el hogar, de forma fácil y segura sin tener que trasladarse al sitio de realización de la prueba¹⁴

El 02 de mayo, la FDA otorgó la Autorización para "Uso de Emergencia" a la prueba serológica para la detección de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 (*Elecsys Anti-SARS-CoV-2*) de la empresa Roche, como un apoyo para identificar la respuesta inmune al virus del COVID-19¹⁵.

La prueba utiliza el método inmunoenzimático por electro-quimioluminiscencia, es cualitativa y requiere sangre por extracción venosa. Para su procesamiento se utilizan los equipos Cobas-e series 411, 601, 602 y 801. Según información de la empresa, los resultados se obtienen en aproximadamente 18 minutos, con un rendimiento de hasta 300 pruebas por hora. La FDA presentó la precisión diagnóstica, mostrando una sensibilidad de 100% y una especificidad superior al 99.8% en muestras tomadas 14 días después de una infección confirmada por PCR^{16,17}.

La autorización de las pruebas anteriormente mencionadas, se limita a laboratorios autorizados.

El 08 de mayo, la FDA otorgó la Autorización para "Uso de Emergencia" a la prueba para la detección cualitativa del antígeno de la proteína nucleocápside del SARS-CoV-2 en muestras de hisopos nasofaríngeos y nasales (Sofia SARS Antigen FIA, Corporación Quidel), la cual consiste en una prueba rápida que utiliza tecnología de inmunofluorescencia de flujo lateral en un diseño tipo sándwich. Para la lectura de los resultados se requiere de un pequeño equipo (Sofia 2) de la casa comercial.

No se proporcionan datos de sensibilidad ni especificidad y según datos de la empresa este tipo de pruebas de antígeno son muy específicas, pero no son tan sensibles como las pruebas de PCR molecular. Por lo anterior, y dado que los resultados negativos no descartan la infección, necesitan ser confirmados con la prueba de PCR antes de tomar decisiones de tratamiento o para prevenir la posible propagación del virus debido a un falso negativo. Además, los resultados positivos no descartan infección bacteriana o coinfección con otros virus.

El uso de esta prueba se limita a laboratorios autorizados de alta y moderada complejidad y para uso en el sitio de atención (Point of Care, POC)^{18,19}.

Hasta el 17 de junio, la FDA ha autorizado 139 pruebas bajo "Uso de Emergencia", que incluyen 118 pruebas moleculares, 20 pruebas de anticuerpos y 1 prueba de antígeno ²⁰.

A su vez, al 16 de junio, la FDA división Filipinas ha dado la autorización para 59 Kits de pruebas moleculares, 102 kits de pruebas rápidas ²¹.

El 4 de junio, la FDA otorgó la Autorización para uso de Emergencia a la prueba Elecsys IL-6 test de la casa comercial Roche para medir los niveles de interleucina 6 (IL-6) y ser utilizada para identificar la respuesta inflamatoria grave en pacientes con enfermedad confirmada por COVID-19 y ayudar a determinar el riesgo de intubación con ventilación mecánica.

La prueba utiliza el método inmunoenzimático por electro-quimioluminiscencia (ECLIA), se determina en suero y plasma; los resultados se obtienen en 18 minutos y se procesa en los analizadores *cobas* e. Según la información de la empresa los valores elevados de IL-6 ayudaron a identificar aquellos pacientes con un alto riesgo de insuficiencia respiratoria próxima²².

Los CDC desarrollaron una prueba serológica para estimar el número de individuos infectados con el virus SARS-CoV-2. Ha sido diseñada y validada con fines de vigilancia e investigación; para estimar el porcentaje de la población previamente infectada con el virus, información necesaria para guiar la respuesta a la pandemia y proteger la salud pública²³. Los CDC están utilizando esta prueba serológica para evaluar el desempeño de las pruebas comerciales de anticuerpos en colaboración con organizaciones federales como la FDA y los Institutos Nacionales de Salud. No evalúa a las personas que desean saber si han sido infectadas previamente con SARS-CoV-2.

La prueba se realiza por el método de ELISA para la detección de los anticuerpos contra SARS-CoV-2 en suero o plasma y se utiliza como antígeno la proteína S purificada de SARS-CoV-2.

Según las evaluaciones iniciales de rendimiento, tiene una especificidad superior al 99% y una sensibilidad del 96% y se puede usar para identificar infecciones anteriores por SARS-CoV-2 al menos la 3 semanas antes. Con el uso de la prueba los CDC pretende dar respuesta a la incertidumbre ante la infección; ya que se desconoce el tiempo que dura la protección por los anticuerpos y su eficacia en la reinfección.

ASESORAMIENTO DE LA OMS SOBRE EL USO DE PRUEBAS DE INMUNODIAGNÓSTICO EN EL PUNTO DE ATENCIÓN (Point Of Care) PARA COVID-19 24.

La Organización Mundial de la Salud emitió un resumen científico en el que reconoce los esfuerzos de los desarrolladores de pruebas rápidas, no obstante, antes de recomendarlas declara que deben de valorarse en las poblaciones y entornos apropiados. Lo anterior debido a que podrían no identificar a pacientes con infección activa o, al contrario, categorizar falsamente a los pacientes sanos con la enfermedad. Por lo que precisan que se recomiendan para fines de investigación y no deben usarse en ningún otro entorno, incluso para la toma de decisiones clínicas, hasta que exista evidencia que respalde el uso para las indicaciones específicas.

Para sustentar y explicar lo antes expuesto, clasifica las pruebas rápidas en dos grupos: las que identifican el antígeno viral SARS-CoV2 y las que identifican anticuerpos en una muestra sanguínea.

En las pruebas que detectan el antígeno, se realiza en una muestra del tracto respiratorio del paciente. El buen funcionamiento de las pruebas depende de varios factores, incluido el tiempo de inicio de la enfermedad, la concentración del virus en la muestra, así como la calidad y el procesamiento de ésta y la formulación precisa de los reactivos en el kit de prueba.

Según la experiencia con las pruebas rápidas basadas en antígenos para otras enfermedades respiratorias como la influenza y que presentan concentraciones comparables al COVID-19; se espera que la sensibilidad de estas pruebas varíe de 34% a 80%. Además, podrían registrarse falsos positivos, si los anticuerpos utilizados en la tira reactivan también reconocen antígenos de virus distintos al COVID-19, como los coronavirus humanos que causan el resfriado común.

Las pruebas rápidas que detectan anticuerpos en sangre de pacientes infectados con COVID-19 van a depender de varios factores como la edad, el estado nutricional, la gravedad de la enfermedad y ciertos medicamentos o infecciones como el VIH que inhiben el sistema inmunitario.

Los estudios sugieren que la mayoría de los pacientes desarrollan respuesta de anticuerpos solo en la segunda semana después del inicio de los síntomas, lo que significa que el diagnóstico solo será posible en fase de recuperación cuando muchas de las oportunidades de intervención clínica o interrupción de la transmisión de la enfermedad ya hayan pasado; además que pueden reaccionar en forma cruzada con ciertos patógenos incluyendo otros coronavirus.

Se destaca que las pruebas para detectar COVID-19 en la población, serán determinantes para el desarrollo de vacunas y en el contexto de la vigilancia epidemiológica; sin embargo, para el diagnóstico clínico, tienen una utilidad limitada porque no pueden diagnosticar rápidamente una infección aguda para informar las acciones necesarias para determinar el curso del tratamiento.

El comunicado finaliza indicando que la OMS continuará con grupos de investigación, otras agencias y Estados Miembros para desarrollar e interpretar datos que puedan indicar áreas específicas donde tales pruebas pueden ser útiles para el manejo clínico de casos, la comprensión epidemiológica y / o el control de infecciones.

En México, la prueba molecular por PCR es la única avalada para el diagnóstico de SARS CoV-2 durante la contingencia de COVID-19. El INDRE ha publicado el listado correspondiente a estas pruebas, que en promedio arrojan resultados hasta en 24 horas y no requieren confirmación ²⁵:

- 1. BERLIN TEST
- 2. SARS-CoV-2 RT-PCR Kit
- 3. Novel coronavirus (2019-nCoV) Nucleic Acid Diagnostic Kit (PCR Fluorescense Probing)

- 4. MOLgen SARS-CoV-2 Real Time RT-PCR- Kit
- 5. Quantivirus™ SARS-CoV- Test Kit
- 6. SARS-CoV-2 Nucleic Acid Detection Kit (PCR-Fluorescent Probe Method)
- 7. BioFire® COVID-19 Test
- 8. Novel Coronavirus (2019-nCoV) RT-PCR
- 9. PhoenixDx® SARSS-CoV-2IVD
- 10. $U-TOP^{TM}$ COVID-Detection Kit
- 11. Neoplex[™] COVID-19 Detection Kit
- 12. iAMP Detection Kit
- 13. Genesing® Real Time PCR Coronavirus (COVID-19) CE IVD Kit
- 14. DiaPlexQ[™] Novel Coronavirus (2019-nCoV) Detection Kit
- 15. RIDA® GENE SARS-CoV-2 RUO
- 16. COVID-19 Real Time PCR Kit
- 17. Abbott Real Time SARS-CoV-2 Amplification Reagent Kit
- 18. CDC 2019-Novel Coronavirus (2019-nCoV) (CDC)
- 19. Accupower® SARS-CoV-2 Real Time RT-PCR Kit
- 20. SARS-CoV-2, Real Time PCR Kit
- 21. Allplex™ 2019-nCoV Assay
- 22. GeneFinder™ COVID 19 PLUS RealAmp Kit
- 23. Kit para coronavirus 2019 Logix Smart TM (COVID-19)
- 24. LightMix® Modular SarbecoV E-gene EAV, SARS-CoV (COVID19) N-GENE y SARS-CoV-2 (COVID-19) RdRP.
- 25. Xpert® Xpress SARS-CoV-2
- 26. cobas® SARS-CoV-2 Qualitative
- 27. Detection kit for 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) RNA (PCR-Fluorescence Probing)
- 28. VIASURE SARS-CoV-2
- 29. DeCoV19 Kit
- 30. DeCoV19 Kit Triplex
- 31. WoV19 Kit
- 32. TaqManTM 2019 nCoV Assay Kit

Hasta el 16 de junio, el INDRE ha otorgado reconocimiento a 141 laboratorios, para realizar el diagnóstico de COVID-19 (Laboratorios Estatales de Salud Pública, Laboratorios de Apoyo a la Vigilancia Epidemiológica, Laboratorios a cargo de la División de Laboratorios de Vigilancia e Investigación Epidemiológica del IMSS, Laboratorios de Hospitales Públicos y de Organizaciones Académicas y Laboratorios Particulares)²⁶.

El 18 de mayo, la COFEPRIS informó la autorización de las primeras tres pruebas serológicas IgG e IgM para COVID-19, lo anterior con el compromiso de coadyuvar en la atención de esta emergencia²⁷:

- Architect SARS CoV-2 IgG (Abbott Laboratories): Prueba inmunoenzimática cuantitativa para la determinación de anticuerpos IgG. Cuenta con autorización para "Uso de Emergencia" de la FDA.
- 2019-nCoV Specific Test, IgG & IgM antibody determination kit (Beijing Diagret Biotechnologies): Prueba rápida cualitativa de flujo lateral para la determinación de anticuerpos IgG e IgM.
- COVID 19 IgG-IgM Cassette (Hangzhou Biotest Biotech): Prueba rápida cualitativa inmunocromatográfica para la determinación de anticuerpos IgG e IgM.

El 31 de mayo, la COFEPRIS autorizó otras 4 pruebas de este tipo²⁶:

- Certum 2019-nCov IgG/IgM Rapid Test (AllTest Biotech Co. Ltd): Prueba rápida cualitativa inmunocromatográfica tipo casete para la determinación de anticuerpos IgG e IgM.
- Standard Q COVID-19 IgG/IgM COMBO Test (SD Biosensor Inc): Prueba rápida cualitativa inmunocromatográfica para la determinación de anticuerpos específicos IgG e IgM.
- Panbio COVID-19 IgG/IgM Rapid Test Device (Abon Biopharm Hagzhou): Prueba para la determinación de anticuerpos IgG / IgM por Inmunoluminisciencia.
- Novel Coronavirus 2019-nCov IgG/IgM Test Kit (colloidal gold) (Genrui Biotech Inc): Prueba rápida cualitativa inmunocromatográfica de oro coloidal tipo casette para la determinación de anticuerpos IgG e IgM.

A su vez, especifica la Interpretación de la prueba positiva para anticuerpos en contra del SARS-CoV-2, de la siguiente manera:

- La presencia de anticuerpos tipo IgG sugiere que el sujeto ha sido expuesto a el virus y ha
 desarrollado una respuesta inmune, típicamente esto ocurre al menos dos semanas después
 de la exposición y expresión clínica de la enfermedad. No determina en forma categórica que
 ya no se tiene riesgo de contraer la enfermedad, pero sugiere que es de menor riesgo que
 quien no tiene anticuerpos.
- La presencia de anticuerpos IgM indica que el sujeto ha sido expuesto al virus y sugiere que el contacto ha ocurrido en las dos semanas anteriores a la muestra.
- La presencia de anticuerpos IgG e IgM en forma simultánea, indica que la enfermedad está pasando su forma aguda.

Bibliografía

- 1. FDA. (FDA, Health and Human Services). Policy for Diagnostic Tests for Coronavirus Disease-2019 during the Public Health Emergency; 2020.
- 2. Kennedy S. PCR Troubleshooting and Optimization: The Essential Guide: Casiter Academic Press; 2011.
- 3. Organización Mundial de la Salud. (OMS. Pruebas de laboratorio para el nuevo coronavirus de 2019 (2019-nCoV) en casos sospechosos de infección en humanos; 2020.
- 4. Secretaria Salud, Gobierno Federal, Secretaria de Salud). Lineamiento Estandarizado para la Vigilancia Epidemiológica y por Laboratorio de COVID-19 CDMX; 2020.
- 5. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Directrices de Laboratorio para la Detección y Diagnóstico de la Infección con el Nuevo Coronavirus 2019 (2019-nCoV); 2020.
- 6. Center for Disease Control and Prevention. Criteria to Guide Evaluation and Laboratory Testing for COVID-19. [Online]. [Actualizado 2020]. Disponible en: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-criteria.html
- 7. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. [Online]. [Actualizado 2020; citado 2020 05 27] Disponible en: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/serology-testing.html
- 8. ECDC. European Centers for Disease Control. An overview of the rapid test situation for COVID-19 diagnosis in the EU/EEA; 2020.
- 9. FDA. Xpert Xpress SARS-CoV-2 [[Emergency Use Authorization (EUA) Only for in vitro diagnostic use].; 2020.
- 10. FDA. cobas SARS-CoV-2 [Emergency Use Authorization (EUA) Only for in vitro diagnostic use].; 2020.
- 11. FDA. ID NOW COVID-19 [Emergency Use Authorization (EUA) Only for in vitro diagnostic use].; 2020.
- 12. FDA. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Informs Public About Possible Accuracy Concerns with Abbott ID NOW Point-of-Care Test. Disponible en: https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-informs-public-about-possible-accuracy-concerns-abbott-id-now-point
- 13. FDA. TaqPath SARSCOV-2. [Emergency Use Authorization]. [2020]. Disponible en: https://www.fda.gov/media/136112/download
- 14. FDA. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes First Diagnostic Test Using At-Home Collection of Saliva Specimens. 2020. Disponible en: https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-first-diagnostic-test-using-home-collection-saliva
- 15. FDA. Elecsys Anti-SARS-CoV-2 [[Emergency se Authorization (EUA) Only for in vitro diagnostic use]; 2020.
- 16. ROCHE. COVID-19 antibody test receives FDA Emergency Use Authorization and is Available in markets accepting the CE mark; 2020. Disponible en: https://diagnostics.roche.com/global/en/news-listing/2020/roches-covid-19-antibody-test-receives-fda-emergency-use-authorization.html
- 17. FDA. EUA Authorized Serology Test Performance. [Actualizado 2020; citado 2020 05 19] Disponible en: https://www.fda.gov/medical-devices/emergency-situations-medical-devices/eua-authorized-serology-test-performance
- 18. FDA. Sofia 2 SARS Antigen FIA [[Emergency Use Authorization (EUA) Only for in vitro diagnostic use]; 2020. Disponible en: https://www.fda.gov/media/137886/download

- 19. FDA. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes First Antigen Test to Help in the Rapid Detection of the Virus that Causes COVID-19 in Patients. 2020. Disponible en: https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-first-antigen-test-help-rapid-detection-virus-causes
- 20. FDA. Coronavirus (COVID-19) Update: Daily Roundup Jun 17, 2020 Disponible en: https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-daily-roundup-june-17-2020
- 21. FDA. Food and Drug Administration-Philipines. [Online]. [Actualizado 2020; citado 2020-06-03]. Disponible en: https://drive.google.com/drive/folders/1Dk8KjbCzk8g92HydWDRvg8K-ATp7gBez?fbclid=lwAR2v60QZvEV-cV18ft2ZLtvighX6oxCtn3_pWv41fUY2fxjdRo3joNxpXV0
- 22. FDA. FDA. Roche IL-6 Test Receives FDA Emergency Use Approval for COVID-19 Patients Medscape; 2020. Disponible en: https://www.fda.gov/media/138595/download
- 23. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. [Online]. [Actualizado 2020; citado 2020 05 28] Disponible en: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antibody-tests-guidelines.html
- 24. WHO. World Health Organization. [Online]. [Actualizado 2020; citado 2020 04 15]. Disponible en: https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/advice-on-the-use-of-point-of-care-immunodiagnostic-tests-for-covid-19
- 25. INDRE. Gobierno de México Información Coronavirus COVID-19. [Online]. [Actualizado 2020; citado 2020 06 11]. Disponible en:https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/55834.i/Listado_de_pruebas_moleculares_tiles_para_el_diagn_stico_de_SARS-CoV-2.pdf
- 26. INDRE. Gobierno de México. Listado de laboratorios que realizan el diagnóstico de covid19 Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/558079/LISTADO_DE_LABORATORIOS_QUE_REALIZAN_LEL_DIAGN_STICO_DE_COVID-19_16062020.pdf
- 27. COFEPRIS. Comunicado relativo a Pruebas Serológicas para SARS CoV2, COVID-19, Disponible en: https://www.gob.mx/cofepris/acciones-v-programas/comunicado-relativo-a-pruebas-serologicas-para-sars-cov2-covid-19?state=published









