

¿Conocemos las propiedades diagnósticas de las pruebas usadas en COVID-19? Una revisión rápida de la literatura recientemente publicada

Do we know the diagnostic properties of the tests used in COVID-19? A rapid review of recently published literature

Vivienne C. Bachelet^{a,*} 

^a Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Santiago de Chile (USACH), Santiago, Chile

* Autor de correspondencia vivienne.bachelet@usach.cl

Citación Bachelet VC. Do we know the diagnostic properties of the tests used in COVID-19? A rapid review of recently published literature. *Medwave* 2020;20(3):e7891

Doi 10.5867/medwave.2020.03.7891

Fecha de envío 15/4/2020

Fecha de aceptación 26/4/2020

Fecha de publicación 28/4/2020

Origen No solicitado.

Tipo de revisión Con revisión por pares interna.

Palabras clave COVID-19, Diagnosis, Testing, SARS-CoV-2

Resumen

COVID-19 ha traído muerte y enfermedad a gran parte del mundo. Los gobiernos deben desplegar estrategias para tamizar la población y aislar los casos sospechosos. Las pruebas diagnósticas son críticas en la vigilancia epidemiológica, pero no se conoce la exactitud (sensibilidad y especificidad) y la utilidad clínica (impacto sobre los desenlaces de salud) de los métodos diagnósticos actuales usados para la detección del SARS-CoV-2. Realicé una búsqueda rápida en PubMed/MEDLINE para encontrar estudios sobre las pruebas diagnósticas de laboratorio y de diagnóstico viral rápido. Después de correr las estrategias de búsqueda, encontré 47 artículos elegibles que son los que uso para esta revisión, en que comento las características de las pruebas y sus limitaciones. No encontré artículos que aborden la utilidad clínica de las pruebas actualmente usadas para la detección del COVID-19, lo que implica que estamos librando una batalla sin tener un conocimiento adecuado de cuál es la proporción de falsos negativos que resultan de los tests que hoy se aplican. No debemos ignorar esta dificultad, dado que podría obstaculizar los esfuerzos nacionales para contener la pandemia con arreglo a la aplicación de test

diagnósticos a los casos sospechosos comunitarios.

Abstract

COVID-19 has brought death and disease to large parts of the world. Governments must deploy strategies to screen the population and subsequently isolate the suspect cases. Diagnostic testing is critical for epidemiological surveillance, but the accuracy (sensitivity and specificity) and clinical utility (impact on health outcomes) of the current diagnostic methods used for SARS-CoV-2 detection are not known. I ran a quick search in PubMed/MEDLINE to find studies on laboratory diagnostic tests and rapid viral diagnosis. After running the search strategies, I found 47 eligible articles that I discuss in this review, commenting on test characteristics and limitations. I did not find any papers that report on the clinical utility of the tests currently used for COVID-19 detection, meaning that we are fighting a battle without proper knowledge of the proportion of false negatives that current testing is resulting in. This shortcoming should not be overlooked as it might hamper national efforts to contain the pandemic through testing community-based suspect cases.

Introducción

A finales de 2019, el mundo conoció de la existencia de una nueva y letal cepa de coronavirus, que posteriormente se denominó SARS-CoV-2, y que estaba causando muerte y enfermedad en importantes segmentos de población china, particularmente en la ciudad de Wuhan. El 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró que la enfermedad causada por este nuevo virus, el COVID-19, era una pandemia. Al momento de escribir este artículo, se han reportado casi tres millones de casos de COVID-19 y más de 200 000 de muertes en todo el mundo. Una revisión sistemática que aunó 656 pacientes, encontró que las principales manifestaciones de COVID-19 incluyen fiebre, tos y disnea, y 32,8% de los casos presentan síndrome de distrés respiratorio agudo; 20,3% de los casos requieren cuidados intensivos; y 6,2% van a desarrollar shock¹.

Esta enorme carga sobre nuestros sistemas hospitalarios ha llevado a la implementación de estrategias agresivas para suprimir la diseminación del virus en la población general. La intensidad de las estrategias, eso sí, ha sido marcadamente disímil entre los países afectados^{2,3}. Independientemente de las estrategias desplegadas por los gobiernos nacionales y locales, las más exitosas se han basado en el uso de diagnóstico de laboratorio y en el posterior aislamiento de los casos sospechosos. Según la OMS, el “testeo de laboratorio para COVID-19 es fundamental para hacer el seguimiento del virus, conocer su epidemiología, informar para el manejo de los casos, y suprimir la transmisión” (véase [Technical Guidance](#)). Sin embargo, la información sobre cuáles son los tests que los diferentes países están utilizando para detectar casos y llevar la vigilancia epidemiológica no está fácilmente disponible. Hay aún menos información sobre las propiedades de los test diagnósticos actualmente desplegados en el campo, y existen reportes de prensa que se refieren al problema de los falsos negativos⁴.

Todavía no conocemos las características del SARS-CoV-2. Un tiempo de incubación prolongado podría ser responsable de la rápida diseminación e infectividad de esta cepa de coronavirus⁵. No obstante, esto fue refutado por un reciente análisis sobre una base de datos más grande de pacientes que no encontró diferencias estadísticamente significativas en la media de los tiempos de incubación para SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV-2⁶. Así mismo, se ha visto que muchos individuos asintomáticos tienen un test positivo para SARS-CoV-2⁷. Un modelamiento estadístico que se realizó en la población del crucero *Diamond Princess* encontró que 17,9% (intervalo de confianza: 15,2 a 20,2%) de las personas que tuvieron un test positivo para SARS-CoV-2 eran asintomáticos, pero esto podría estar subestimado dado que no todos los pasajeros fueron testeados⁸. Por otra parte, ha sido reportada una tasa alta de falsos negativos sobre ácido nucleico del SARS-CoV-2 para el test que se usa mayormente en tamizaje para COVID-19, la reacción en cadena de la polimerasa de transcripción reversa (RT-PCR, por sus siglas en inglés) sobre la

base de muestras tomadas de la orofaringe⁹⁻¹². En una carta al editor, un autor describe un caso de tres muestras consecutivas negativas para ácido nucleico SARS-CoV-2, caso que finalmente fue confirmado como COVID-19 por la neumonía diagnosticada con tomografía computarizada que mostró una opacificación típica de vidrio esmerilado, apareciendo posteriormente un cuarto test RT-PCR que resultó positivo¹³. En consecuencia, muchos reportes ahora aconsejan que el diagnóstico de COVID-19 debería incluir una imagen tomográfica de pulmón junto con los test de PCR en casos altamente sospechosos^{14,15}.

Las técnicas de muestreo para detectar el ácido nucleico viral de la vía aérea alta también han sido cuestionadas debido a una supuesta alta tasa de falsos negativos^{7,9}. Una revisión de la literatura publicada en chino sobre las experiencias previas con SARS, MERS e influenza A, señaló que existía una ausencia de recomendaciones uniformes sobre el método que se debe emplear para tomar la muestra del tracto respiratorio alto, y encontró que el aspirado nasofaríngeo tenía una mayor positividad dentro de las dos semanas del inicio de los síntomas, mientras que los frotis nasales y orofaríngeos combinados eran menos riesgosos para los profesionales de la salud durante el procedimiento de toma de muestra¹⁶. Hay quienes sugieren que las muestras para detección de infección viral se debiesen tomar desde el tracto respiratorio bajo de los pacientes, incluyendo desgarró y líquido del lavado broncoalveolar^{9,17}.

Los métodos de laboratorio para detectar la presencia de SARS-CoV-2 en una muestra biológica tienen ventajas y desventajas. El aislamiento del virus se puede lograr con cultivos celulares. Los test rápidos basados en antígenos, serología y ensayos moleculares todos han sido activamente desplegados para la vigilancia epidemiológica o están siendo probados para implementación en el punto de atención en salud^{17,18}. Considerando la necesidad de tener datos fiables sobre las propiedades de los test de los diferentes métodos que actualmente se están introduciendo para el control de la pandemia COVID-19, decidí llevar a cabo una revisión de la literatura para conocer la exactitud y utilidad clínica de los métodos actuales para tamizaje para detectar el SARS-CoV-2 en casos sospechosos.

Métodos

Busqué en PubMed/MEDLINE con las palabras clave “covid 19”, “sensitivity”, “screening”, y “detection” (véase Tabla 1) hasta el 26 de marzo de 2020. Utilicé los siguientes términos MeSH para construir las búsquedas: “covid 19”, “detection”, “screening”, “sensitivity”, “rt pcr”, y “diagnosis”. Luego busqué en las referencias de los artículos seleccionados para encontrar las referencias primarias a las propiedades de test diagnóstico.

Los criterios de inclusión fueron artículos que reporten sobre test diagnósticos de laboratorio y diagnóstico viral rápido.

Los criterios de exclusión fueron reportes de caso, artículos de opinión, cartas al editor, artículos que reportan hallazgos clínicos, estrategias de vigilancia, técnicas de imágenes, epidemiología, estrategias de mitigación, artículos que abordan subgrupos poblacionales (ejemplo: pediatría, mujeres embarazadas) o desenlaces no relacionados con diagnóstico (ejemplo: salud mental), abordajes terapéuticos y guías clínicas. También se excluyeron los artículos en chino si no era posible encontrar una traducción razonable. Para esta revisión rápida, también excluí los *preprints* debido a su carácter preliminar y falta de validación por pares.

Resultados

Después de correr las estrategias de búsqueda y de tamizar los títulos, encontré 47 artículos elegibles para tamizaje del resumen (Tabla 1). Después de evaluar los artículos elegibles aplicando los criterios de inclusión y exclusión, seleccioné 13 artículos para revisión del texto completo. Todos los artículos fueron publicados en el primer trimestre de 2020 y solo ocho cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión^{15,19-25}. Usé los 47 artículos para la preparación de esta revisión, además de referencias que fui encontrando durante la redacción de este artículo. La búsqueda principal la realicé el 26 de marzo.

Tabla 1. Estrategias de búsqueda y resultados.

Detalles de la búsqueda	Resultados
"covid 19"[All Fields] AND "detection"[All Fields]	63
"covid 19"[All Fields] AND "screening"[All Fields]	54
"covid 19"[All Fields] AND "sensitivity"[All Fields]	22
"covid 19"[All Fields] AND "rt pcr"[All Fields]	39
"covid 19"[All Fields] AND "diagnosis"[All Fields]	194
Resultados después de remover los duplicados	47

Análisis de los hallazgos

El propósito de esta revisión es conocer la sensibilidad y especificidad de los test que actualmente se están usando para la detección del SARS-CoV-2 en el mundo. Estos test son diagnósticos *in vitro* que analizan muestras tomadas del cuerpo humano (como suero, saliva, desgarro, sangre, orina, deposiciones). Se toman decisiones en base a los resultados obtenidos. En consecuencia, los profesionales de la salud de primera línea deberían conocer cuáles son las probabilidades de que haya falsos negativos y falsos positivos; en otras palabras, la exactitud de las pruebas. Una prueba diagnóstica nos dará un resultado correcto en la medida de que es positiva en presencia de enfermedad (verdadero positivo) y negativa en ausencia de enfermedad (verdadero negativo); tanto falsos positivos como falsos negativos entregarán información equívoca²⁶. Los test para tamizaje, que se aplican en poblaciones asintomáticas, deberían ser fáciles de administrar, rápidos en entregar resultados, de bajo costo y, lo más importante, altamente sensibles. Actualmente, el patrón de oro para la detección del SARS-CoV-2 es el RT-PCR porque cuando la muestra contiene virus o fragmentos virales, incluso en cantidades ínfimas, debería brindar una sensibilidad de 100%. Sin embargo, debido a una serie de falencias que comentaré más adelante, nuestras formas actuales de testeo para este novel coronavirus podrían estar quedando cortas.

RT-PCR sobre el ácido nucleico viral

Las técnicas que usan la RT-PCR para diagnosticar COVID-19 son las más predominantes. Si bien puede detectar la presencia o ausencia de ácido nucleico viral y, en consecuencia, directamente confirmar la infección viral en una muestra humana, está sujeta a varias limitaciones. Estos test solo se pueden procesar en laboratorios certificados, lo que significa que, en la mayoría de los países, los resultados están llegando con retrasos perjudiciales para los pacientes y para los sistemas de salud y de vigilancia. Adicionalmente, hay factores analíticos y preanalíticos que pueden comprometer la calidad del testeo con RT-PCR para la detección del SARS-CoV-2, así reduciendo la exactitud diagnóstica del test²⁷.

Chan y cols en Hong Kong reportó el desarrollo de un nuevo ensayo que actúa sobre una región diferente del genoma del SARS-CoV-2 (genes RdRp/Hel, S, y N) usando muestras *in vitro* y clínicas²². Doscientos setenta y tres muestras fueron recolectadas de 15 pacientes de Hong Kong (8 hombres y 7 mujeres; rango de edad de 37 a 75 años) con COVID-19 confirmado por laboratorio. Los autores reportaron que el ensayo fue altamente sensible y específico para la detección del RNA *in vitro* del SARS-CoV-2, pero no fue probado en pacientes que no tuviesen COVID-19. No se conoce la utilidad clínica de este test.

Autores koreanos desarrollaron una forma de recolección de muestra fácil vía un hisopo faríngeo de autoaplicación sobre el cual realizaron RT-PCR y purificación del RNA con Trizol, lo que testearon en 12 voluntarios humanos mayormente asintomáticos²⁴. Los autores entregan instrucciones detalladas sobre cómo tomar la muestra de la orofaringe. El control positivo con RNA viral del SARS-CoV-2 fue extraído de células Vero infectadas con un clon viral. El propósito del estudio fue la creación de un protocolo de detección altamente sensible para identificar los verdaderos negativos para SARS-CoV-2, pero el alcance limitado de la validación realizada impide cualquier generalización de este estudio.

Liu y cols llevaron a cabo un análisis retrospectivo de test de ácido nucleico viral con RT-PCR tomado de 4880 casos sospechosos de COVID-19 que se presentaron desde fines de enero hasta mediados de febrero en el Hospital de Renmin de la Universidad de Wuhan²⁰, usando los hisopos nasales y faríngeos, y el lavado broncoalveolar y desgarro. El principal resultado de este estudio fue una positividad de 38% para SARS-CoV-2 en esta población, que aumentó a 57% en la subpoblación que se atendía en las clínicas de la fiebre. Este estudio solo nos permite determinar, para esta población, la proporción de test positivos en una población con una alta probabilidad de tener COVID-19 debido a la presencia de síntomas de infección respiratoria o de haber tenido un contacto estrecho con pacientes COVID-19. No hubo seguimiento de los casos para determinar si todos los test positivos eran efectivamente pacientes COVID-19, ni si los test negativos correspondían realmente a ausencia de enfermedad. En otras palabras, este estudio no entrega los datos que se requieren para calcular la sensibilidad y la especificidad de este test en una población en que la enfermedad es prevalente.

Otro grupo en Korea desarrolló y evaluó el ensayo llamado *Loop-Mediated Isothermal Amplification* (LAMP) para detectar RNA genómico del SARS-CoV-2 y encontró que los ensayos RT-LAMP pueden detectar cantidades tan bajas de SARS-CoV-2 como 100 copias, con lo que certifican una exactitud técnica muy alta²⁸. Sin embargo, la aplicabilidad clínica de esta técnica aún no ha sido estudiada para SARS-CoV-2.

Inmunoensayos

Los inmunoensayos son test que identifican anticuerpos específicos en la sangre del paciente. Li y cols desarrollaron un inmunoensayo de flujo lateral para uso en atención de pacientes que puede detectar IgM e IgG en la sangre humana en tan solo 15 minutos²⁵. Interesantemente, este test fue aplicado en ocho centros chinos de seis provincias, tanto en personas infectadas como no infectadas, abarcando un total de 522 casos, de los cuales 397 habían sido previamente diagnosticados con COVID-19 confirmado con test PCR, y 128 eran pacientes no infectados. Trescientas cincuenta y dos resultaron positivos, dando una sensibilidad de 88,66%. La especificidad se calculó en 90,63% (12 falsos positivos). El artículo no reporta el espectro de pacientes, como tampoco si el patrón de oro se aplicó independientemente.

Otro estudio abordó el tema de la evolución en el tiempo de los IgA, IgM e IgG anti-SARS-CoV-2 utilizando un ensayo ELISA en 208 muestras de plasma recolectadas de dos cohortes de pacientes: 82 casos confirmados y 58 casos probables de hospitales de Wuhan y Beijing¹⁹. La mediana de la duración de la detección de IgM e IgA fue de cinco días (rango, 3 a 6), mientras que la IgG se detectó 14 días después del inicio de los síntomas (rango, 10 a 18) con una positividad de 85,4%, 92,7% y 77,9%, respectivamente. Este estudio ayuda a conocer la respuesta humoral al virus y, así, situar la capacidad del inmunoensayo para detectar alguna respuesta en un paciente con COVID-19.

Limitaciones de los test diagnósticos

Los estudios incluidos todos fueron realizados durante la epidemia COVID-19, posteriormente definida como pandemia. No es lo mismo cuando los test son llevados a cabo con fines de tamizaje, a cuando se hacen con fines diagnósticos (para confirmar o descartar enfermedad cuando hay una elevada probabilidad pretest de la enfermedad). Establecer la sensibilidad o especificidad de un test no es necesariamente independiente de la prevalencia, porque los métodos que se usan para tomar las muestras (ejemplo, desgarro, o hisopo nasofaríngeo) pueden determinar una mayor o menor chance de recoger restos de virus, y esto puede ser diferente si la población que está siendo muestreada tiene enfermedad más o menos avanzada²⁶.

Si bien hay reportes que hacen alusión a las evaluaciones analíticas de los test para detectar SARS-CoV-2 así como los algoritmos que se deben aplicar^{23,29-31}, no resultan útiles para el proceso de toma de decisiones clínica y epidemiológica, y no reportan resultados de campo, con pacientes reales. La mayoría de los papers publicados sobre CO-

VID-19 y diagnóstico no son estudios realizados en casos sospechosos comunitarios, los que podrían aportar resultados pragmáticos sobre sensibilidad y especificidad.

Conclusión y palabras de cierre

Los profesionales de la salud en la primera línea de la batalla contra la pandemia por el SARS-CoV-2 deberían estar conscientes del riesgo de error de clasificación producto de las consecuencias que puede haber si se deja de detectar la enfermedad en personas infectadas. Cuando sabemos que un test para tamizaje es altamente sensible, entonces podemos descartar la enfermedad cuando el test es negativo, con confianza. ¿Necesitamos seguir estudiando un caso asintomático con resultado de laboratorio positivo para confirmar que es un verdadero positivo? Probablemente no, dado que la principal indicación va a ser la cuarentena si hay otros elementos de la historia que nos dan una alta probabilidad pretest de que el paciente tenga efectivamente COVID-19, como haber viajado a un país de alto riesgo, haber tenido contacto con una persona positiva para SARS-CoV-2, o haber asistido a una reunión masiva en un lugar encerrado en los días o semana previos. No obstante, China ha reportado que las tomografías computarizadas de pulmón son más sensibles para COVID-19 que los test RT-PCR y, hasta hace poco, se usaban como práctica estándar en el diagnóstico de la enfermedad³². Si bien hay muchos artículos que describen el diagnóstico molecular de este novel virus^{9,33,34}, mi revisión no encontró ningún reporte sobre la utilidad clínica de los test actualmente en uso para tamizaje de COVID-19.

Aún no existe un consenso claro sobre testeo. Si bien el test con RT-PCR está masivamente en uso, sus limitaciones incluyen la necesidad de instalaciones de laboratorio de más alto nivel, una técnica correcta de toma de muestra con el hisopo, y vías clínicas desde la muestra del paciente hasta el resultado de laboratorio, libres de errores. Así mismo, hay una amplia variedad de estrategias respecto de cuándo aplicar los test. Algunos países tienen programas comunitarios de amplio alcance para detectar la mayor cantidad de casos posibles, incluyendo los asintomáticos, mientras que otros países solo aplican los test a pacientes que llegan al hospital. Algunos países incluso han considerado la entrega de “carnet de alta” para COVID-19 basados en test sobre anticuerpos³⁵, lo que ha generado una cierta controversia después de que la OMS declaró que “actualmente no hay evidencia de que las personas que se han recuperado del COVID-19 y que tengan anticuerpos estén protegidas frente a una segunda infección”³⁶. Por supuesto que para cuando este artículo se encuentre publicado, muchos países que seguían una estrategia determinada podrían haberse cambiado a otra. A la fecha de mi revisión de la literatura, no había estudios grandes poblacionales que incluyeran a sujetos enfermos y sanos que nos permitiera calcular las propiedades estadísticas de positividad en enfermedad y negatividad en salud. Se debe llevar a cabo más investigación sobre el testeo diagnóstico para COVID-19 en la población general dado que aún estamos bajo un manto de incertidumbre.

Actualmente, el mundo se encuentra en una carrera para encontrar soluciones que la humanidad requiere en diagnóstico, prevención y

terapia de este novel coronavirus. Cada día están saliendo nuevos artículos sobre cualquiera de estas preguntas críticas, muchos publicados en revistas de alto perfil. No debemos dejarnos llevar por una natural expectativa de encontrar rápidamente la solución exitosa porque eso abre el camino a evaluaciones acríicas de las intervenciones que se están proponiendo. Ha habido reportes sobre tratamientos con base a grupos pequeños sin los debidos controles³⁷ y muchos nuevos test diagnósticos para SARS-CoV-2 están siendo explorados y desplegados en terreno. Cada día aparecen crónicas de prensa que alaban los esfuerzos universitarios para producir en masa ventiladores mecánicos y cualquier comunicado de prensa es inmediatamente tomado por los medios de comunicación y, lamentablemente, también por altas autoridades. Muchos de estos experimentos no van a resistir el paso del tiempo, y podría no haber, al final, suficiente evidencia para apoyar el uso continuado de pruebas diagnósticas o intervenciones. La comunidad académica y de investigadores debe insistir en que se sigan métodos robustos en la investigación clínica y altos estándares de reporte en la comunicación de los resultados, aún en estos tiempos de dolor y sufrimiento, porque no podemos darnos el lujo de repetir los errores del pasado³⁸. Las autoridades sanitarias y los líderes políticos de estos tiempos son llamados a tomar las mejores decisiones para el beneficio de sus pueblos y de sus comunidades, basándose en la mejor evidencia disponible.

Notas

Financiamiento

No hubo financiamiento para la preparación de esta revisión.

Conflictos de intereses

La autora declara no tener conflictos de intereses con la materia de este artículo.

Agradecimientos

La autora agradece las valiosas contribuciones críticas en la revisión de este artículo de Fernando Lanás, Felipe Cardemil y Carlos Becerra.

Nota de los editores

Este artículo fue enviado en inglés. La presente es una traducción realizada por la propia autora que no ha sido sometida a revisión de estilo por la revista.

Referencias

- Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2020 Mar 13:101623. | CrossRef | PubMed |
- Cohen J, Kupferschmidt K. Countries test tactics in 'war' against COVID-19. *Science.* 2020 Mar 20;367(6484):1287-1288. | CrossRef | PubMed |
- Salathe M, Althaus CL, Neher R, Stringhini S, Hodcroft E, Fellay J, et al. COVID-19 epidemic in Switzerland: on the importance of testing, contact tracing and isolation. *Swiss Med Wkly.* 2020 Mar 19;150:w20225. | CrossRef | PubMed |
- A 'negative' coronavirus test result doesn't always mean you aren't infected - The Washington Post. *The Washington Post.* 2020. [Internet] | Link |
- Leung C. The difference in the incubation period of 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) infection between travelers to Hubei and non-travelers: The need for a longer quarantine period. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2020 Mar 18;1-3. | CrossRef | PubMed |
- Jiang X, Rayner S, Luo MH. Does SARS-CoV-2 has a longer incubation period than SARS and MERS? *J Med Virol.* 2020 May;92(5):476-478. | CrossRef | PubMed |
- Dong X, Cao YY, Lu XX, Zhang JJ, Du H, Yan YQ, et al. Eleven faces of coronavirus disease 2019. *Allergy.* 2020 Mar 20. | CrossRef | PubMed |
- Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro Surveill.* 2020 Mar;25(10). | CrossRef | PubMed |
- Wang Y, Kang H, Liu X, Tong Z. Combination of RT-qPCR testing and clinical features for diagnosis of COVID-19 facilitates management of SARS-CoV-2 outbreak. *J Med Virol.* 2020 Feb 25. | CrossRef | PubMed |
- Ye G, Li Y, Lu M, Chen S, Luo Y, Wang S, et al. Experience of different upper respiratory tract sampling strategies for detection of COVID-19. *J Hosp Infect.* 2020 Mar 12. pii: S0195-6701(20)30111-0. | CrossRef | PubMed |
- Li D, Wang D, Dong J, Wang N, Huang H, Xu H, et al. False-Negative Results of Real-Time Reverse-Transcriptase Polymerase Chain Reaction for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: Role of Deep-Learning-Based CT Diagnosis and Insights from Two Cases. *Korean J Radiol.* 2020 Apr;21(4):505-508. | CrossRef | PubMed |
- Han H, Luo Q, Mo F, Long L, Zheng W. SARS-CoV-2 RNA more readily detected in induced sputum than in throat swabs of convalescent COVID-19 patients. *Lancet Infect Dis.* 2020 Mar 12. pii: S1473-3099(20)30174-2. | CrossRef | PubMed |
- Hao W, Li M. Clinical diagnostic value of CT imaging in COVID-19 with multiple negative RT-PCR testing. *Travel Med Infect Dis.* 2020 Mar 13:101627. | CrossRef | PubMed |
- Lei P, Fan B, Mao J, Wang P. Multiple parameters required for diagnosis of COVID-19 in clinical practice. *J Infect.* 2020 Mar 19. pii: S0163-4453(20)30142-0. | CrossRef | PubMed |
- Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology.* 2020 Feb 26;200642. | CrossRef | PubMed |
- Ye B, Fan C, Pan Y, Ding R, Hu HX, Xiang ML. [Which sampling method for the upper respiratory tract specimen should be taken to diagnose patient with COVID-19?]. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2020 Mar 13;55(0):E003. | CrossRef | PubMed |
- Loeffelholz MJ, Tang YW. Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections - the state of the art. *Emerg Microbes Infect.* 2020 Dec;9(1):747-756. | CrossRef | PubMed |
- Yuen KS, Ye ZW, Fung SY, Chan CP, Jin DY. SARS-CoV-2 and COVID-19: The most important research questions. *Cell Biosci.* 2020 Mar 16;10:40. | CrossRef | PubMed |
- Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang, Yang F, et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Infect Dis.* 2020 Mar 21. pii: ciaa310. | CrossRef | PubMed |

20. Liu R, Han H, Liu F, Lv Z, Wu K, Liu Y, et al. Positive rate of RT-PCR detection of SARS-CoV-2 infection in 4880 cases from one hospital in Wuhan, China, from Jan to Feb 2020. *Clin Chim Acta*. 2020 Jun;505:172-175. | CrossRef | PubMed |
21. Nguyen T, Duong Bang D, Wolff A. 2019 Novel Coronavirus Disease (COVID-19): Paving the Road for Rapid Detection and Point-of-Care Diagnostics. *Micromachines* (Basel). 2020 Mar 14;11(3). pii: E306. | CrossRef | PubMed |
22. Chan JF, Yip CC, To KK, Tang TH, Wong SC, Leung KH, et al. Improved Molecular Diagnosis of COVID-19 by the Novel, Highly Sensitive and Specific COVID-19-RdRp/Hel Real-Time Reverse Transcription-PCR Assay Validated In Vitro and with Clinical Specimens. *J Clin Microbiol*. 2020 Apr 23;58(5). pii: e00310-20. | CrossRef | PubMed |
23. Konrad R, Eberle U, Dangel A, Treis B, Berger A, Bengs K, et al. Rapid establishment of laboratory diagnostics for the novel coronavirus SARS-CoV-2 in Bavaria, Germany, February 2020. *Euro Surveill*. 2020 Mar;25(9). | CrossRef | PubMed |
24. Won J, Lee S, Park M, Kim TY, Park MG, Choi BY, et al. Development of a Laboratory-safe and Low-cost Detection Protocol for SARS-CoV-2 of the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Exp Neurobiol*. 2020 Mar 11. | CrossRef | PubMed |
25. 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*. 2020 Feb 27. | CrossRef | PubMed |
26. Fletcher RH, Fletcher SW, Fletcher GS. *Clinical Epidemiology - The Essentials*. 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2014.
27. Lippi G, Simundic AM, Plebani M. Potential preanalytical and analytical vulnerabilities in the laboratory diagnosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Clin Chem Lab Med*. 2020 Mar 16. | CrossRef | PubMed |
28. Park GS, Ku K, Baek SH, Kim SJ, Kim SI, Kim BT, et al. Development of Reverse Transcription Loop-Mediated Isothermal Amplification Assays Targeting SARS-CoV-2. *J Mol Diagn*. 2020 Apr 7. pii: S1525-1578(20)30090-8. | CrossRef | PubMed |
29. Pfefferle S, Reucher S, Nötz D, Lötgehetmann M. Evaluation of a quantitative RT-PCR assay for the detection of the emerging coronavirus SARS-CoV-2 using a high throughput system. *Euro Surveill*. 2020 Mar;25(9). | CrossRef | PubMed |
30. Cordes AK, Heim A. Rapid random access detection of the novel SARS-coronavirus-2 (SARS-CoV-2, previously 2019-nCoV) using an open access protocol for the Panther Fusion. *J Clin Virol*. 2020 Feb 28;125:104305. | CrossRef | PubMed |
31. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill*. 2020 Jan;25(3). | CrossRef | PubMed |
32. 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. *Radiology*. 2020 Feb 19;200432. | CrossRef | PubMed |
33. Lippi G, Plebani M. The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 (COVID-19) and other viral outbreaks. *Clin Chem Lab Med*. 2020 Mar 19. | CrossRef | PubMed |
34. Ai JW, Zhang Y, Zhang HC, Xu T, Zhang WH. Era of molecular diagnosis for pathogen identification of unexplained pneumonia, lessons to be learned. *Emerg Microbes Infect*. 2020 Mar 16;9(1):597-600. | CrossRef | PubMed |
35. Ministerio de Salud entregará^o carnet sanitario a los recuperados de COVID-19 - Ministerio de Salud - Gobierno de Chile [Internet] | Link |
36. "Immunity passports" in the context of COVID-19. In: World Health Organization. 24 Apr 2020. [Internet] | Link |
37. Gbinigie K, Frie K. Should chloroquine and hydroxychloroquine be used to treat COVID-19? A rapid review. *BJGP Open*. 2020 Apr 7. | CrossRef | PubMed |
38. Bachelet VC. The Tamiflu saga continues: will our conduct change after the publication of the latest systematic review on benefits and harms of oseltamivir? *Medwave*. 2014 May 20;14(4):e5953. | CrossRef | PubMed |

Correspondencia a

Avenida Libertador Bernardo O'Higgins 3363, Estación Central
Santiago de Chile



Esta obra de *Medwave* está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, *Medwave*.