

UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES
POSTGRADO DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

**ESTUDIO DE SARS-COV-2 EN PARALELO DE ANTÍGENOS Y ANTICUERPOS
POR QUIMIOLUMINISCENCIA, PARA VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA Y
PESQUISA ACTIVA EN COMUNIDAD**

www.bdigital.ula.ve

AUTOR: Yanelly Ayarith Angulo Lobo

TUTOR: José Goyo Rivas

CO-TUTOR: Ramón Nieves

Mérida, 2021

**ESTUDIO DE SARS-COV-2 EN PARALELO DE ANTÍGENOS Y ANTICUERPOS
POR QUIMIOLUMINISCENCIA, PARA VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA Y
PESQUISA ACTIVA EN COMUNIDAD**

www.bdigital.ula.ve

**TRABAJO ESPECIAL DE GRADO
PRESENTADO POR EL MÉDICO
YANELLY AYARITH ANGULO LOBO, CI:
18.966.402, ANTE EL CONSEJO DE LA
FACULTAD DE MEDICINA DE LA
UNIVERSIDAD DE LOS ANDES, COMO
CREDENCIAL DE MÉRITO PARA LA
OBTENCIÓN DEL GRADO EN LA
ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA Y
PUERICULTURA**

Autor: Dra. Yanelly Ayarith Angulo Lobo. Residente de 3er año del Postgrado de Puericultura y Pediatría. Universidad de Los Andes. Instituto Autónomo Hospital Universidad de Los Andes.

Tutor: Dr. José de Jesús Goyo Rivas. Especialista en Puericultura y Pediatría del Hospital Infantil de México. MD-M.Sc en Infectología de la Universidad Autónoma de México. Profesor Titular de la Universidad de Los Andes. Comisión de Salud del Estado Mérida.

Co-Tutor: Dr. Ramón Alberto Nieves Contreras. Especialista en Puericultura y Pediatría. Universidad de los Andes. IAHULA. Doctor en Patología existencial e intervención en crisis Autónoma de Madrid.

www.bdigital.ula.ve

Asesor Metodológico: Dr. Orángel Cadenas. Médico Cirujano. Asesor en Metodología de la Investigación, Epidemiología Clínica y Bioestadística.

Colaboradores: Equipo científico del Laboratorio de Especialidades COVID-19, FUNDACITE-Mérida. Dr. Isaac Pérez, Lic. Génesis D'Jesús, Lic. César Paredes, Lic. Erika Barrios, Lic. Yelitza Barrios, Lic. Luis Monsalve y apoyo de la Fundación Barrio Adentro ASIC Tovar.

AGRADECIMIENTO

A Dios Padre por permitirme ser quien soy y estar donde estoy, por ser mi luz y fuerza en cada instante de este camino, por ayudarme a culminar una meta más en mi vida.

A la Ilustre Universidad de Los Andes por continuar formándome como profesional, a pesar de la adversidad mantener sus puertas abiertas para seguir adelante.

A mi bella familia por su apoyo incondicional, siempre aportando un granito de arena para alcanzar esta meta profesional en mi vida; A mi madre por siempre ser mi apoyo y palabra de aliento, siempre “tranquila hija, todo estará bien”, a mis hermanos por darme ese momento de respiro y orientarme en determinadas situaciones, espero este logro también sirva de ejemplo para ustedes y a mi caballero por ser ese instante de risas y empuje para seguir creciendo juntos.

Pido a Dios nos dé tiempo y salud para poder retribuirles cada esfuerzo.

Al excelente equipo de investigación que colaboró a lo largo del proceso, sin ellos no habría sido posible este Trabajo Especial de Grado, entre ellos a mis tutores quienes no han dudado en transmitirme sus conocimientos, a mi asesor metodológico por aclarar el panorama a medida que avanzaba el trabajo, a el equipo de Fundacite por ser facilitadores de tan preciados datos epidemiológico y a la Fundación Barrio Adentro por su valiosa colaboración en la recolección de muestras en la comunidad.

DEDICATORIA

Ese último día junto me dijiste: Hija no abandones tu carrera, continúa y persevera hasta lograrlo, mientras terminaba de abotonar tu camisa. Siempre lo he tenido presente viejo y aquí estoy, en puertas de un nuevo logro, gracias por siempre ser mi “Lobo Protector”, hoy este logro lo dedico a ti abuelo, te amo, bendición.

No menos importante, a ti Mamita, quien estoy segura siempre has estado presente en mi camino, esa compañía invaluable, quien dedicó su vida en los mismos pasillos que hoy transito día tras día, igualmente este logro lo dedico a ti Mamita, te amo, bendición.

Por siempre, mis ángeles
www.bdigital.ula.ve

ÍNDICE DE CONTENIDO

| | p. |
|--|-----------|
| Introducción | 1 |
| Hipótesis | 27 |
| Objetivo general | 28 |
| Objetivos específicos | 28 |
| Materiales y métodos | 30 |
| Tipo y modelo de investigación | 30 |
| Población de estudio | 30 |
| Recolección de datos | 31 |
| Análisis estadístico | 35 |
| Resultados | 37 |
| Discusión | 49 |
| Conclusiones y recomendaciones | 53 |
| Bibliografía | 55 |
| Anexo 1 - Formato de recolección de datos | 58 |
| Anexo 2. Denominador poblacional conocido confiable, ASIC Tovar | 60 |
| Anexo 3. Representación esquemática del Flujo de pruebas, en paralelo, para el Descarte de infección por SARS-CoV-2, por Municipios | 61 |

LISTA DE TABLAS

| | p. |
|--|----|
| Tabla No. 1 - Sexo de las personas a ser sometidas a pruebas de descarte de la COVID-19..... | 38 |
| Tabla No. 2 - Procedencia de las personas a ser sometidas a pruebas de descarte de la COVID-19..... | 39 |
| Tabla No. 3 - Características epidemiológicas y clínicas de las personas a ser sometidas a pruebas de descarte de la COVID-19..... | 40 |
| Tabla No. 4. Resultado cualitativo de la Prueba Rápida Antigénica por Inmunofluorescencia de Flujo Lateral (PRAg - IFL) para descarte de la COVID-19, según Condición clínica genérica de las personas a ser sometidas a pruebas de descarte de la COVID-19..... | 41 |
| Tabla No. 5. Resultado cualitativo de la Prueba Detección de Anticuerpos por Quimioluminiscencia (PDA-CLIA) para IgM, para descarte de la COVID-19, según condición clínica genérica de las personas a ser sometidas a pruebas de despistaje de la COVID-19..... | 42 |
| Tabla No. 6. Resultado cualitativo de la Prueba de Detección de Anticuerpos por Quimioluminiscencia (PDA-CLIA) para IgG, para descarte de la COVID-19, según condición clínica genérica de las personas a ser sometidas a pruebas de despistaje de la COVID- | |

| | |
|--|-----------|
| 19..... | 42 |
| Tabla No. 7 - Prueba de Detección de Anticuerpos por Quimioluminiscencia (PDA-CLIA) para IgG para descarte de la COVID-19..... | 43 |
| Tabla No. 8. Resultado cualitativo de la Prueba Rápida Antigénica por Inmunofluorescencia de Flujo Lateral (PRAg - IFL) para descarte de la COVID-19, versus Resultado cualitativo de la Prueba Detección de Anticuerpos por Quimioluminiscencia (PDA-CLIA) para IgM, para descarte de la COVID-19, en habitantes sintomáticos a la COVID-19..... | 44 |
| Tabla No. 9. Resultado cualitativo de la Prueba Rápida Antigénica por Inmunofluorescencia de Flujo Lateral (PRAg - IFL) para descarte de la COVID-19, versus Resultado cualitativo de la Prueba de Detección de Anticuerpos por Quimioluminiscencia (PDA-CLIA) para IgM, para descarte de la COVID-19, en habitantes asintomáticos a la COVID-19..... | 44 |
| Tabla No. 10. . Resultado cualitativo de la Prueba Rápida Antigénica por Inmunofluorescencia de Flujo Lateral (PRAg - IFL) para descarte de la COVID-19, versus Resultado cualitativo de la Prueba de Detección de Anticuerpos por Quimioluminiscencia (PDA-CLIA) para IgG, para descarte de la COVID-19, en habitantes sintomáticos a la COVID-19..... | 45 |

Tabla No. 11. Resultado cualitativo de la Prueba Rápida Antigénica por Inmunofluorescencia de Flujo Lateral (PRAg - IFL) para descarte de la COVID-19, versus Resultado cualitativo de la Prueba de Detección de Anticuerpos por Quimioluminiscencia (PDA-CLIA) para IgG, para descarte de la COVID-19, en habitantes asintomáticos a la COVID-19..... 45

Tabla No. 12. Resultado cualitativo de la Prueba Rápida Antigénica por Inmunofluorescencia de Flujo Lateral (PRAg - IFL) para descarte de la COVID-19, versus Resultado cualitativo de la PCR-RT, para descarte de la COVID-19, en habitantes sintomáticos a la COVID-19..... 46

www.bdigital.ula.ve

Tabla No. 13. Estadísticos del Área Bajo la Curva ROC (por sus siglas en inglés) de las PRAg- IFL y de PDA-CLIA para IgM para predecir Condición sintomática a la COVID 19..... 48

Tabla No. 14. Resultado cualitativo de la PRAg- IFL para descarte de la COVID-19, versus Período de incubación de la COVID-19..... 48

LISTA DE GRÁFICOS

| | p. |
|--|----|
| Figura 1. Selección de muestra de estudio..... | 37 |
| Figura 2. Curva ROC de las PRAg- IFL y la PDA-CLIA para IgM para predecir Condición sintomática a la COVID 19..... | 47 |

www.bdigital.ula.ve

RESUMEN

Se han desarrollado pruebas para la detección del SARS-CoV-2, como pruebas moleculares (PCR-RT) y Pruebas Rápidas Antigénicas por Inmunofluorescencia de Flujo Lateral (PRAg- IFL) para SARS-CoV-2. También están las Pruebas de Detección de Anticuerpos por Quimioluminiscencia (PDA-CLIA) para IgM e IgG anti-SARS-CoV-2. La mejor utilización de dichas pruebas implica el cabal conocimiento de la historia natural de la enfermedad. Por todo ello, se planteó un estudio transversal, en el eje sanitario del Valle de Mocotíes (enero-marzo 2021); aprovechando, la labor de campo que realiza la Fundación Misión Barrio Adentro, y los análisis que se realizan en el laboratorio especializado de diagnóstico de la COVID-19 del estado Mérida, Venezuela. Como principales hallazgos se tuvieron los siguientes: Entre los pacientes sintomáticos a la COVID-19, hubo n= 49 (13,0%) de casos positivos a la PRAg- IFL; mientras que entre los asintomáticos a la COVID-19, fueron n= 25 (2,5%); El número de personas sólo con resultado positivo a IgG, con la PDA-CLIA, fue de cuatrocientos ochenta (n= 480), siendo de carácter sincrónico, cuatrocientos setenta y uno (n= 471) y nueve (n= 9) asincrónicos (con resultado positivo a la PRAg- IFL); y la capacidad global significativa de la PRAg- IFL para predecir la presencia de condición sintomática a la COVID-19, del 68,7%, con mejor punto de corte en 1,07; para una sensibilidad del 52,9% y especificidad del 79,0%. Se concluye destacando la importancia de utilizar las pruebas de detección del SARS-CoV-2, de acuerdo con la historia natural de la COVID-19, para mejorar su rentabilidad diagnóstica.

Palabras clave: COVID-19; SARS-CoV-2; PCR-RT; Prueba Detección de Antígenos por Inmunofluorescencia de Flujo Lateral (PRAg-IFL); Prueba Detección de Anticuerpos por Quimioluminiscencia (PDA-CLIA); Sensibilidad y especificidad

ABSTRACT

Tests have been developed for the detection of SARS-CoV-2, such as molecular tests (RT-PCR) and Lateral Flow Immunofluorescence Antigenic Detection Tests (TDAg- IFL) for SARS-CoV-2. There are also the Chemiluminescence Antibody Detection Tests (TDA-CLIA) for anti-SARS-CoV-2 IgM and IgG. The best use of these tests implies a thorough knowledge of the natural history of the disease. Therefore, a cross-sectional study was proposed in the Mocotíes Valley health axis (january-march 2021); Taking advantage of the field work carried out by the 'Fundación Misión Barrio Adentro', and the analyzes carried out in the specialized laboratory for the diagnosis of COVID-19 in the state of Mérida, Venezuela. The main findings were the following: Among the symptomatic patients to COVID-19, there were n= 49 (13.0%) of positive cases to TDAg- IFL; while among those asymptomatic to COVID-19, were n= 25 (2.5%); The number of people with only a positive result for IgG, with the TDA-CLIA, was four hundred and eighty (n = 480), being synchronous, four hundred and seventy-one (n= 471) and nine (n= 9) asynchronous (with a positive result to the TDAg- IFL); and the significant global capacity of TDAg- IFL to predict the presence of symptomatic condition to COVID-19, of 68.7%, with a best cut-off point of 1.07; for a sensitivity of 52.9% and specificity of 79.0%. It concludes by highlighting the importance of using the SARS-CoV-2 detection tests, in accordance with the natural history of COVID-19, to improve its diagnostic profitability.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; RT-PCR; Lateral Flow Immunofluorescence Antigenic Detection Tests (TDAg- IFL); Chemiluminescence Antibody Detection Test (TDA-CLIA); Sensitivity and specificity

INTRODUCCIÓN

El inicio del siglo XXI ha traído consigo tres brotes epidémicos que cursan con un síndrome respiratorio grave asociado con elevados niveles de mortalidad, denominados como: síndrome respiratorio agudo severo (SARS) en el año 2003 (tasa de letalidad del 0,01%), Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS) en 2012 (tasa de letalidad del 2,99%) y Síndrome Respiratorio Agudo Grave 2 (SARS-CoV-2) o COVID-19 en el 2020 (tasa de letalidad del 1,63%, al 9 de septiembre del año 2020). (1-4)

Así, se tiene que el agente causal de la COVID-19 es el SARS-CoV-2, que es un nuevo betacoronavirus (subgénero *Sarbecovirus*), con morfología circular y un tamaño de 60-140 nm de diámetro. Dicho virus se encuentra recubierto por una bicapa lipídica, que está formada por las membranas de las células del huésped al que infectan, conteniendo un ARN de hebra simple que codifica dos tipos de proteínas, unas denominadas como no estructurales (proteasas, helicasas, ARN polimerasas) y otras estructurales (de membrana [M], de envoltura [E], nucleocápside [N] y la proteína espiga [S]). Las proteínas S, M y E están ubicadas en la envoltura. Además, se han identificado quince proteínas no estructurales y ocho proteínas accesorias que intervienen en diversos procesos. (1)

Ahora bien, dentro de las proteínas estructurales del SARS-CoV-2, es relevante mencionar a la proteína espiga (S), debido a que es la que utiliza el virus, para

infectar a las células epiteliales del pulmón e intestino; lo cual lo realiza a través de una proteína receptora de membrana, que es la que une a la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ECA2). (1, 5) Además, dicha proteína, se encuentra en otras células del organismo, como las siguientes: enterocitos, túbulos renales, vesícula biliar, cardiomiocitos, células reproductoras masculinas, trofoblastos placentarios, células ductales, ojos y vasculatura. (1)

En relación con las pruebas empleadas para el diagnóstico de infección por el SARS-CoV-2, se tiene que la dinámica de la transmisión del mismo, principalmente, depende de la concentración del virus en las secreciones respiratorias, reconociéndose que las personas infectadas, comienzan a excretar cantidades significativas del virus, desde tres días antes de volverse sintomáticos, encontrándose el pico máximo de carga viral, durante las veinticuatro horas previas a las manifestaciones clínicas. Mientras que en las personas asintomáticas, el período de contagio sería de aproximadamente ocho a quince días después de la infección. (6)

Por esto, se han desarrollado diferentes pruebas de diagnóstico, con la posibilidad primero, de hacer un diagnóstico eficiente que permita protección epidemiológica, con aislamiento temprano de la población en general y evitación del aumento de contagios, y segundo, permitir la toma de decisiones precoces en materia de hospitalización, tratamiento, pronóstico, requerimiento de ingreso a UCI y de uso de ventilación mecánica (VM), entre otros aspectos.

Adicionalmente, es importante señalar que el uso de los diferentes tipos de pruebas existentes, se emplean para diagnosticar COVID-19 en varios entornos socio-sanitarios; requiriendo todas ellas, validaciones independientes, internas y específicas del entorno clínico donde se van a utilizar, antes de su implementación. Igualmente, están previstas para complementar las pruebas de laboratorio, en aquellas comunidades y poblaciones donde se dificulta el acceso a las pruebas de laboratorio o se requiere el abordaje rápido de brotes emergentes del SARS-CoV-2. (1)

Así, en primer lugar, corresponde mencionar las técnicas moleculares, que se consideran como las pruebas “gold estándar” para el diagnóstico virológico de la infección por el SARS-CoV-2, fundamentándose en la detección de ácidos nucleicos en las secreciones nasofaríngeas. Dentro de dicho grupo de técnicas, la más utilizada es la Reacción en Cadena de Polimerasa en Tiempo Real (PCR-RT; por sus siglas en inglés), aun cuando también se utiliza, la de Amplificación Mediada por Transcripción (TMA; por sus siglas en inglés). La sensibilidad y especificidad de estas técnicas es muy alta, ambas en torno al 99%, lo que las hace muy útiles para el diagnóstico inequívoco de infecciones. (6)

La positividad de las técnicas moleculares mencionadas, puede prolongarse durante semanas, mucho más allá del período infeccioso. Dicho período, en la actualidad se establece en diez días, contados, en los pacientes asintomáticos, a partir de la primera prueba molecular positiva, y en los sintomáticos, se toma el

final de dicho período, hasta que el paciente manifiesta haber estado tres días sin síntomas. En forma adicional, se describe que las técnicas moleculares son "excesivamente sensibles" para establecer la infectividad, ya que son capaces de detectar cargas virales muy bajas, hasta entre 20 y 100 copias de ARN por mL. (6)

En segundo lugar, se tienen las pruebas de antígenos virales, donde se describen las que hacen la detección en el punto de atención (Point of Care Testing – POCT; por sus siglas en inglés), por ejemplo, utilizando la Prueba Rápida Antigénica por Inmunofluorescencia de Flujo Lateral (PRAg- IFL por sus siglas en inglés). Y en tercer lugar, están las técnicas de detección de anticuerpos, que miden los anticuerpos aglutinantes (inmunoglobulinas totales [Ab], IgG, IgM y/o IgA; en diferentes combinaciones) utilizando diversas técnicas, entre las cuales se tienen las siguientes:

- Pruebas cuantitativas automatizadas de laboratorio que utilizan técnicas de análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas (ELISA; por sus siglas en inglés) y el inmunoensayo quimioluminiscente (CLIA; por sus siglas en inglés).
- Pruebas cualitativas inmunocromatográficas de flujo lateral (LFA,; por sus siglas en inglés) en el punto de atención (POCT). (1)

En relación con las técnicas antigénicas, se tiene que han surgido por las limitaciones derivadas del uso de las técnicas moleculares, sobretodo, para los propósitos de la epidemiología clínica. Se tiene que la Prueba Rápida Antigénica por Inmunofluorescencia de Flujo Lateral (PRAg- IFL) es un método de diagnóstico

rápido, que se fundamenta en la técnica bioanalítica de la inmunocromatografía de flujo lateral, ya en uso para otros virus respiratorios (por ejemplo: virus de la influenza, virus sincitial, entre otros). (6)

En cuanto a los ensayos serológicos para detectar SARS-CoV-2, se tiene que el ensayo de neutralización se utiliza como el estándar de oro para la confirmación de sus hallazgos. En los mismos, el problema básico está en la fuente de antígeno, prefiriéndose el aislado del virus de los pacientes, con el correspondiente lisado celular, para recuperar el sobrenadante de las células infectadas por virus, que sería el que se utilizaría para los ensayos serológicos. Los procesos mencionados son los más convenientes y rápidos, ya que sólo necesitan cultivos celulares y virus. Sin embargo, deben realizarse en ambiente BSL-3 (ambiente de contención de nivel 3 de seguridad biológica), con inactivación adecuada del virus, para evitar reducir la inmunogenicidad de los antígenos. (7)

En general, los ensayos serológicos, también denominados como Prueba Detección de Anticuerpos por Quimioluminiscencia (PDA-CLIA, por sus siglas en inglés), detectan la presencia de anticuerpos totales (Ab), IgM o IgG, con diferentes niveles de sensibilidad en función de la técnica, gravedad de la infección, edad, momento en que se realiza la prueba y la proteína viral objetivo; considerándose que la medición de la Ig total o la IgG, han dado resultados adecuados. La sensibilidad de las pruebas rápidas de antígenos y de anticuerpos es generalmente menor que la de la RT-PCR y las pruebas serológicas de

inmunoensayo de alto rendimiento. Un resultado positivo de la prueba de anticuerpos no indica necesariamente protección frente a una nueva infección por SARS-CoV-2, porque pueden ser anticuerpos no neutralizantes o una reacción cruzada a otros coronavirus. (1)

Ahora bien, expuestas las pruebas, resulta de interés, el discernir como aprovechar su utilización. Para ello, es relevante mencionar que las pruebas de detección de material vírico son más rentables para diagnosticar la infección en la fase aguda (dos primeras semanas de la infección); mientras que las pruebas serológicas, serían más útiles a partir de la segunda semana de inicio de los síntomas, siendo, por tanto, adecuadas para diagnosticar infección pasada o en fase de convalecencia no infectiva; y por ende, inadecuadas para detectar la infección aguda. (1) Por eso, debe elegirse la mejor prueba para el momento y circunstancias, más indicado y los resultados deben interpretarse con cautela.

Otro aspecto a considerar, con respecto al uso de las pruebas para detectar la COVID-19, se tiene en el tiempo de obtención de los resultados, donde las pruebas para realizar en el lugar de la toma (POCT; por sus siglas en inglés), tienen como ventaja, la rapidez del diagnóstico y la simplicidad de uso y costo; aun cuando, presentarían como desventaja principal, el ofrecer una menor sensibilidad con respecto a las pruebas de laboratorio. (1) A pesar de lo expuesto, se tienen los resultados de una investigación que muestra el desarrollo de una prueba POCT que detecta RNA viral, entregando resultados en menos de una hora y con

sensibilidad del 100% y especificidad del 99%, con respecto a Gold Estándar (Prueba PCR-RT cuantitativa). (8)

Por todo lo señalado, se requiere establecer cuál sería la mejor estrategia diagnóstica de la COVID-19, mediante la combinación de las pruebas mencionadas, tomando en cuenta aspectos diversos como: (a) el retraso en la emisión de resultados, que dificulta las decisiones sobre el aislamiento de las personas infectadas; (b) el aumento de volumen de los ensayos solicitados; (c) la incapacidad de los laboratorios para absorber la demanda en los plazos habituales; (d) el creciente problema en el suministro de equipos, reactivos o consumibles y (e) la variabilidad en la sensibilidad y especificidad de los ensayos serológicos.

www.bdigital.ula.ve

El conjunto de lo identificado pudiera conllevar, la restricción de realizarse procedimientos médicos más complejos (otras técnicas de diagnóstico, hospitalización, ingreso en UCI, cirugía), el estudio de contactos y diagnóstico de casos sin o con pocos síntomas, por la no aplicabilidad de los criterios temporales de aislamiento (10 días desde el contacto, o al menos 10 días desde el inicio del cuadro clínico, asegurando siempre ningún síntoma durante los últimos 3 días), así como el obviar el manejo adecuado de casos con menor gravedad clínica, que sin embargo serían aquellos con mayor transmisibilidad viral.

En definitiva, de realizarse un uso inadecuado del arsenal de pruebas de laboratorio para identificar infección por SARS-CoV-2, se ocasionarían costos

sociales y económicos, tanto para las personas, como para el Estado. Así, una estrategia de combinación de pruebas que propenda hacia la realización de una menor cantidad de pruebas de laboratorio, para detectar la COVID-19, podría ser una primera gran meta en el estudio de las pruebas ya desarrolladas y las que estén en desarrollo, para apoyar el diagnóstico de la COVID-19.

Por tanto, se propuso un estudio clínico-epidemiológico, para aprovechar los datos que se recolectan en el Sistema de Información de Enfermedades de Notificación Obligatoria, a través de la Ficha de Investigación de Enfermedad Respiratoria Aguda, del Ministerio del Poder Popular para La Salud, de la República Bolivariana de Venezuela, en el contexto de alarma sanitaria por la pandemia de la COVID-19, con énfasis en comparar los resultados de las pruebas de diagnóstico antigénicas versus de anticuerpos del SARS-CoV-2, realizadas en el Eje Sanitario del Valle del Mocotíes, compuesto por dos Áreas de Salud Integral Comunitaria (ASIC-Tovar y ASIC-Santa Cruz de Mora), durante el período enero-marzo 2021. Adicionalmente, se estudiarán, el período de incubación de la COVID-19 y el cuadro sintomático de la COVID-19; como complemento a la valoración de la capacidad predictiva de las pruebas de diagnóstico de carácter antigénico y de anticuerpos del SARS-CoV-2, tanto sobre la presencia o no de síntomas de la COVID-19, como sobre la gravedad de afectación respiratoria de dichos síntomas.

Entre los principales antecedentes para la presente investigación, se tuvo el estudio de Vidal-Anzardo *et al* (2020), quienes realizaron la evaluación en condiciones de campo de una prueba serológica rápida para detección de

anticuerpos IgM e IgG contra SARS-CoV-2, en Perú; con el objetivo de determinar el rendimiento diagnóstico adicional de una prueba serológica rápida que detecta anticuerpos IgM e IgG contra SARS-CoV-2, en relación a la reacción en cadena de polimerasa reversa en tiempo real (PCR-RT; por sus siglas en inglés). El estudio fue del tipo transversal, e incluyó pacientes hospitalizados por COVID-19 en tres hospitales, trabajadores de salud expuestos a la infección y pacientes ambulatorios que cumplían criterios de caso sospechoso, a todos los cuales, se les realizó la prueba molecular PCR-RT y la prueba serológica rápida; estimándose la sensibilidad y especificidad de dichas pruebas. (9)

La investigación constó de 144 personas. La prueba serológica rápida obtuvo un 19,4% de resultados positivos en comparación con un 11,1% en la prueba molecular ($p= 0,03$). La prueba serológica rápida detectó 21 casos que habían resultado negativos por el PCR-RT inicial y el rendimiento diagnóstico adicional fue de 56,8%, en comparación al PCR-RT. El rendimiento diagnóstico adicional fue 50,0% durante la primera semana, 70,0% durante la segunda y 50,0% durante la tercera semana de inicio de síntomas. La sensibilidad de la prueba serológica rápida fue de 43,8% y la especificidad del 98,9%. Los autores concluyen 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. Los resultados mostrarían su utilidad como prueba complementaria a la prueba molecular, especialmente durante la segunda y tercera semana de enfermedad. (9)

Por su parte, Albert *et al* (2021), hicieron la evaluación de campo de una prueba rápida de antígenos (Panbio™ COVID-19), para el diagnóstico de COVID-19 en centros de atención primaria de España, con el objetivo de valorar el rendimiento de un inmunoensayo de diagnóstico rápido de antígenos (PRAg), realizado en el punto de atención (POC; por sus siglas en inglés). En total, se estudiaron cuatrocientos doce (n= 412) pacientes sintomáticos, en quienes la prueba PRAg se realizó inmediatamente después del muestreo, siguiendo las instrucciones del fabricante de la prueba, con lectura de los resultados a los quince minutos; mientras que las pruebas PCR-RT, se llevaron a cabo dentro de las veinticuatro horas posteriores a la recolección de la muestra. Se tomó la previsión de contar con otra prueba gold estándar, para resolver los resultados discordantes, entre la prueba antigénica rápida y la PCR-RT, que consistió en el cultivo del SARS-CoV-2 en células Vero E6. (10)

Como principales resultados, los autores comunican que de los 412 pacientes, 43 (10,4%) dieron positivo por ambas pruebas (PCR-RT y RAD), y 358 (86,9%) dieron negativo por ambos métodos. Se obtuvieron resultados discordantes (PCR-RT +/- PRAg -) en 11 pacientes (2,7%). La especificidad y sensibilidad de la detección rápida de antígenos (PRAg) fue del 100% (IC al 95%: 98,7-100%) y 79,6% (IC al 95% 67,0-88,8%); respectivamente, tomando la PCR-RT como prueba referencia o gold standard. Se concluye, con los resultados de la presente investigación, que el dispositivo de prueba rápida Panbio™ COVID-19 para detección de antígenos, funcionó bien como prueba realizada en el punto de atención (POC; por sus siglas en inglés), para el diagnóstico temprano de COVID-

19, en centros de atención primaria. Más importante aún, los datos sugirieron que los pacientes con PCR-RT positiva y con PRAg negativa, es poco probable que tengan capacidad infecciosa. (10)

Como investigación antecedente relevante para la presente investigación, se tuvo el estudio llevado a cabo por el equipo de investigación de Álvarez A, *et al*, titulado: “Seroprevalence of anti-SARS-cov-2 antibodies in Iquitos, Loreto, Peru”, publicado el 20 de enero 2021, en el cual se valoró la utilización de la prueba rápida para detección de anticuerpos IgG/IgM contra el SARS-CoV-2 (Orient Gene Biotech®), mediante estudio tipo encuesta, con el objetivo de estimar la seroprevalencia, tomando en cuenta, el efecto del diseño de muestreo y las características de rendimiento de la prueba. Así, detrás de dicho objetivo, los autores exponen su interés en determinar cuál es la proporción de la población que permanece susceptible e inmune al virus y cuánto es la duración de la protección que se está generando, y dichas determinaciones, serían utilizadas por los profesionales de la Salud Pública, para aportar respuestas efectivas a la pandemia por la COVID-19. (11)

En el antecedente que se describe, se informan las tasas de seroprevalencia del SARS-CoV-2 en Iquitos, Perú, con el interés de conocer dicha información, en una de las primeras y más afectadas ciudades durante la pandemia de la COVID-19 en Perú. En este sentido, es relevante señalar que en la ciudad de Iquitos, más de dos tercios del exceso total de muertes ocurrieron en un mes (del 19 de abril al 18

de mayo del año 2020), lo que incluyó la muerte de veintitrés médicos y el colapso del sistema de salud. (11)

El estudio en cuestión, consistió en la valoración poblacional (como referencia de Denominador Poblacional Conocido Confiable datos censados del año 2017), de una muestra aleatoria y estratificada, por grupos de edad y sexo específicos, de la geografía de la ciudad de Iquitos, a quienes se les tomaron dos muestras, una en el mes de julio del año 2020, y otra en el de agosto de 2020. En total, se incluyeron 716 participantes y se estimó una seroprevalencia del 70,0% (IC al 95%: 67,0%-73,4%), con una positividad prueba test-re-test del 65% (IC al 95%: 61,0%-68,3%), y una incidencia de nuevas exposiciones de 1,8% (IC al 95% CI: 0,9-3,2%). Según los autores del estudio, sus resultados sugieren que la transmisión está en curso, aun cuando, el nivel de ocurrencia es bajo. Un resultado adicional importante, mostró la existencia de diferencias significativas en la seroprevalencia entre grupos de edad, particularmente, entre los participantes de 18 a 29 años, con menor seroprevalencia, en comparación con los niños menores de 12 años de edad (razón de prevalencia= 0,85 [PR]; IC al 95%: 0,73-0,98), lo que sugeriría que los niños serían más propensos a infectarse con el SARS-CoV-2, en el entorno estudiado. Con sus resultados, los autores concluyen que la ciudad de Iquitos, en Perú, presenta una de las tasas más altas de seroprevalencia de COVID-19 en todo el mundo. Y como seguimiento complementario a dicho resultado, se tendría que la valoración sucesiva de seroprevalencia, en los últimos siete meses, muestra una carga de casos limitada

en Iquitos, lo que sugeriría que dichos niveles son suficientes para proporcionar una inmunidad colectiva significativa, aunque incompleta. (11)

A continuación, se desarrolla una conceptualización que incluye aspectos vinculados con la transmisión del SARS-CoV-2, la evolución y manifestaciones clínicas producto de la infección por SARS-CoV-2, la respuesta inmune que se pone en juego, con énfasis en los aspectos de seroconversión y duración de la inmunidad. Posteriormente, se desarrolla lo vinculado con las pruebas de detección de la COVID-19, revisando sus tipos, rentabilidad diagnóstica, pruebas a ser realizadas en su lugar de toma (pruebas antigénicas y serológicas rápidas), uso clínico y combinación de pruebas. Se finaliza, presentando las implicaciones clínicas de los resultados individuales y combinados de las pruebas diagnósticas para el SARS-CoV-2, así como los criterios para priorizar el uso de las pruebas, en función de escenarios clínicos, microbiológicos y epidemiológicos.

Así, la vía principal de transmisión, está dada por el contacto directo de la conjuntiva y mucosa de la boca y la nariz, con las gotas respiratorias (menores o iguales a 5 micras), que son emitidas por un enfermo y que se pueden desplazar a distancias de hasta 2 metros, pudiéndose mantenerse suspendidas aquellas de menos de 5 micras, a largas distancias (hasta más de 2 metros). Estas últimas pueden durar más tiempo, pudiendo impactar o depositarse en las conjuntivas y la mucosa del tracto respiratorio superior, e incluso, ser inhaladas, con lo que pueden llegar a cualquier tramo de las vías aéreas y gastrointestinal. (1)

Se considera que el riesgo de esta transmisión aumenta en distancias cortas, en entornos cerrados y concurridos, especialmente aquellos mal ventilados, y si se realizan actividades que aumenten la generación de aerosoles, como por ejemplo: ejercicio físico, hablar alto, gritar o cantar. Además, se reconoce que en algunos procedimientos clínicos invasivos, se pueden generar aerosoles, como por ejemplo, durante la intubación endotraqueal, la aspiración de secreciones y la toma de exámenes respiratorios. No obstante, este último tipo de transmisión no significa un alto nivel de contagiosidad. (1)

En cuanto al contacto directo de la conjuntiva y mucosa de la boca y la nariz, puede ocurrir con las manos u objetos contaminados por las secreciones respiratorias de un enfermo. A pesar de estos señalamientos, corresponde tener en cuenta los siguientes aspectos: a 21-23°C y con un 40% de humedad relativa, el SARS-CoV-2 puede mantenerse infectivo, cuatro horas sobre cobre, veinticuatro horas sobre cartón, cuarenta y ocho horas sobre acero inoxidable y hasta setenta y dos horas sobre plástico; a 22°C y con un 60% de humedad, el virus permanece tres horas, sobre la superficie de papel, de veinticuatro a cuarenta y ocho horas, sobre madera, ropa o vidrio, y más de cuatro días, sobre acero inoxidable, plástico, billetes de dinero y mascarillas quirúrgicas; sobre la piel, puede permanecer estable durante catorce días a 4°C, cuatros días a 22°C y al menos ocho horas a 37°C. El virus es sensible a desinfectantes y antisépticos como el etanol al 70%, hipoclorito de sodio al 0,1-0,5% (lejía casera), glutaraldehído al 2%, jabón líquido, clorhexidina y povidona yodada. Puede haber transmisión vertical, tras el nacimiento de un niño, por contacto estrecho con las

secreciones respiratorias de la madre. No existe evidencia de transmisión por las heces, ni por la orina. La transmisión es más frecuente en ambientes cerrados, con mucho contacto interpersonal. La transmisión es mayor entre convivientes familiares (la más habitual), en eventos sociales y centros socio-sanitarios residenciales. (1)

Para la evolución clínica de la COVID-19, se le reconoce un período de incubación, consistente en una mediana de 5,1 días (rango 1-14 días), iniciándose la enfermedad en el 95% de los casos, a los 11,7 días (IC al 95%: 9,7-14,2) El período de transmisibilidad es de dos a tres días antes del inicio de los síntomas, hasta siete u ocho días después, para los casos leves; mientras que para los casos graves a críticos, es de 18-20 días después. Se reconoce que la mitad de los infectados, en cuanto al período de transmisibilidad, están asintomáticos en el momento de la transmisión, considerándose presintomáticos o asintomáticos verdaderos. La tasa de ataque secundaria para los convivientes de una misma familia, es del 10-30%; mientras que el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la hospitalización, es de seis días. Otros datos de interés, para la evolución clínica, muestran que el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso en la UCI, es de nueve días, siendo que el tiempo desde el inicio de los síntomas, hasta que se produce el fallecimiento, es de diecinueve días, con límites de dos a ocho semanas. Finalmente, el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la recuperación leve a moderada, es de una a tres semanas; y para la recuperación grave o crítica, de tres a seis semanas. (1)

Las principales manifestaciones clínicas de infección por SARS-CoV-2, se relacionan con lo característico de una infección respiratoria aguda de aparición súbita, que suele cursar con fiebre, tos seca o productiva o sensación de falta de aire, acompañado de otros síntomas como dolor muscular o articular, fatiga o cansancio, dolor de cabeza, odinofagia, anosmia, ageusia, dolor torácico y síntomas digestivos (náuseas, vómitos, diarrea), conjuntivitis o erupciones cutáneas o pérdida del color en los dedos de las manos o de los pies. Se reconoce que en los niños y en los adolescentes, la infección es con mayor frecuencia asintomática y más leve. En un 10% de los pacientes, a la completa recuperación de la infección, le sigue un período de prolongación de los síntomas, más allá de dos a tres meses. Entre dichos síntomas, destacan, la presencia de fatiga o cansancio, dificultad respiratoria, tos, dolores musculares o articulares y dolor torácico. Se ha observado que la edad avanzada, el sexo masculino y la presencia de enfermedades crónicas, tienen un gran impacto en la gravedad y la mortalidad de la infección por SARS-CoV-2. Los grupos con mayor riesgo de desarrollar enfermedad grave por COVID-19 son personas con: Edad mayor a 65 años; con cardiopatías graves (insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, miocardiopatías) e hipertensión arterial; DM tipo 2; EPOC; enfermedad renal crónica; cáncer activo; inmunodepresión; embarazo y obesidad (IMC > 30). (1)

En relación con la respuesta inmune en la infección por SARS-CoV-2, se tiene la clásica activación del sistema inmunitario innato, con el correspondiente desencadenamiento de una reacción inmunitaria celular y humoral, mediada por anticuerpos. Así, se tiene que los infectados con el SARS-CoV-2, con

independencia de la gravedad de la COVID-19, generan anticuerpos, incluidos los neutralizantes (IgG), estando en niveles de títulos bajos, durante los primeros siete a diez días después del inicio de los síntomas, con aumento después de dos a tres semanas; este hecho, coincide con la disminución en la carga del ARN viral. El aumento de anticuerpos persiste durante semanas o meses después de la infección y del aclaramiento viral. Los individuos asintomáticos o con enfermedades leves y los más jóvenes tienen menor respuesta inmune. Los anticuerpos se dirigen, principalmente, frente a la glucoproteína de superficie (S) y la proteína de la nucleocápside (N). La mayoría de los anticuerpos neutralizantes contra el SARS-CoV-2 se dirigen hacia una zona de la proteína S1 que coincide con la región de unión a las células humanas con el receptor ECA2 o dominio de unión al receptor de la proteína (RBD). La reactividad de anticuerpos a la proteína de la nucleocápside (N) indica exposición previa al SARS-CoV-2, pero los anticuerpos anti-S indican actividad neutralizante. (1)

La seroconversión consiste en la aparición de una respuesta de anticuerpos medibles a raíz de la infección, lo que influye, en forma determinante, en el resultado de las pruebas de detección serológicas, puesto que las mismas, detectan la presencia de anticuerpos totales (Ab), IgM o IgG. Se reconoce que la seroconversión es más intensa y rápida en los pacientes graves, que en los que tienen síntomas más leves o infecciones asintomáticas. En aquellas personas con infección subclínica o leve, la seroconversión puede tardar semanas en aparecer. Los anticuerpos frente a SARS-CoV-2 comienzan a producirse al final de la primera semana del inicio de los síntomas. El primer marcador serológico

detectable son los Ab, seguido de IgM e IgG. Los niveles máximos de anticuerpos suelen producirse en la tercera o cuarta semanas después de la aparición de los síntomas. La seroconversión IgM no aparece mucho antes que la IgG, y en muchos casos es simultánea. En el momento actual, se desconoce cuánto tiempo dura la inmunidad postinfección aguda, aunque cada vez más, existe evidencia a favor de que la protección que se genera, sea de carácter duradero. Se reconoce que los niveles de IgG específicos (anti-S y anti-N) disminuyen después de la fase aguda, en algunos casos, por debajo del umbral de detección de las pruebas. El descenso es más rápido en los jóvenes y en los casos asintomáticos o con síntomas leves. A pesar de este descenso, se ha comprobado que, en la mayoría de los casos, las IgG anti-S permanecen estables durante 6-8 meses tras la infección. Estos anticuerpos protegen de forma efectiva frente a la reinfección. Además, los anticuerpos no son el único componente de la memoria inmunitaria, y el hecho de no detectar anticuerpos en suero después de una infección o vacunación, para nada significa que no se produzcan anticuerpos después de la reexposición al patógeno. Se ha comprobado que otros componentes como las células B de memoria, las respuestas de anticuerpos persistentes y de producción de anticuerpos después de la reexposición, mantienen una elevada estabilidad, seis a ocho meses después de la infección aguda. En la actualidad, las reinfecciones notificadas por el SARS-CoV-2 han sido raras, especialmente en infectados con anticuerpos neutralizantes anti-RBD, por lo que parece muy probable que la producción de anticuerpos postinfección, prevenga la reinfección sintomática. (1)

Para las pruebas de detección de la COVID-19, se tiene la disponibilidad de dos tipos de pruebas para la detección de la infección por el SARS-CoV-2. Por un lado, están las pruebas virales, y por la otra, las técnicas de detección de anticuerpos. Entre las primeras, se tienen las que realizan la detección del ARN viral, mediante la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa en tiempo real (PCR-RT) y las que llevan a cabo, la detección en el punto de atención (point of care - POC; por sus siglas en inglés), de antígenos virales, mediante la técnica de inmunofluorescencia de difusión, también denominada como de flujo lateral. Mientras que entre las técnicas de detección de anticuerpos, que miden los anticuerpos aglutinantes (inmunoglobulinas totales [Ab], IgG, IgM y/o IgA en diferentes combinaciones), se tienen las siguientes: pruebas cuantitativas automatizadas de laboratorio que utilizan técnicas de análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA; por sus siglas en inglés) y el inmunoensayo quimioluminiscente (CLIA; por sus siglas en inglés); y las pruebas cualitativas inmunocromatográficas de flujo lateral (LFA; por sus siglas en inglés), que se realizan en el punto de atención (POC; por sus siglas en inglés). (1)

En los aspectos relacionados con la rentabilidad diagnóstica de las pruebas, en forma genérica, se obtiene mediante la determinación de la sensibilidad y la especificidad, fundamentalmente, si se trata de una enfermedad infecciosa, durante la fase de la infección. En este sentido, se tiene que cada prueba posee un período ventana de diagnóstico, durante el cual, la rentabilidad es máxima. De esta forma, si se valora la sensibilidad, fuera de dicho período ventana, los resultados serán erróneos. Por ejemplo, en el caso de la infección por SARS-CoV-

2, las pruebas de detección de material vírico, son más rentables para diagnosticar la infección en la fase aguda; es decir, en las primeras dos semanas de la infección; mientras que las pruebas serológicas son más útiles a partir de la segunda semana de inicio de los síntomas. (1)

Por lo expuesto, se tiene que las pruebas serológicas, no son adecuadas para detectar la infección aguda; no obstante, sí son de utilidad para el diagnóstico de la infección pasada o en el período de convalecencia. Además de la sensibilidad de la propia prueba, la utilidad para el diagnóstico depende de la probabilidad de estar infectado antes de realizarla (probabilidad pre-prueba), que a su vez se relaciona con la prevalencia de la COVID-19. Por ello, corresponde elegir la mejor prueba, para el mejor momento y circunstancias, y los resultados deben interpretarse con cautela. Así, en lugares con alta prevalencia de COVID-19, un resultado negativo debe comprobarse repitiendo la prueba; y en el caso contrario, ubicaciones con baja prevalencia, los resultados positivos deben ser interpretados con cautela y deben comprobarse con una nueva prueba. (1)

Prosiguiendo con los aspectos vinculados con las pruebas que se utilizan para apoyar el proceso diagnóstico de la COVID-19, es fundamental tomar en cuenta, el lugar donde se realiza y procesa la prueba. En este sentido, se acuña la denominación de las Pruebas para realizar en el lugar de la toma (POCT; por sus siglas en inglés), las cuales son ventajosas, por la rapidez con que permiten realizar el diagnóstico, así como por su simplicidad de uso y costo. No obstante,

como principal desventaja, se caracterizan por presentar una menor sensibilidad, con respecto a las pruebas de laboratorio. (1)

En contraste con lo último señalado, están las pruebas de amplificación de ácido nucleico (moleculares) y algunos tipos de pruebas de antígenos y serológicas, que se pueden utilizar, en varios entornos socio-sanitarios. En independencia, con el lugar de procesamiento del resultado de la prueba, cualquiera que sea, requiere validación independiente interna y específica del entorno clínico donde se van a utilizar, antes de su implementación. (1)

Retomando las POCT, se tiene que están previstas para complementar las pruebas de laboratorio en comunidades y poblaciones, sobre todo, en aquellas donde se dificulta acceder fácilmente a las pruebas de laboratorio o donde existe el requerimiento de abordar, en forma rápido, brotes emergentes del SARS-CoV-2. Así, para las pruebas o test antigénicos rápidos, se maneja la especificación técnica, que las mismas, deben presentar al menos un 80% de sensibilidad y un 97% de especificidad, para su empleo en la clínica, tal y como lo indican la OMS y la sección europea de los Centros para el Control de Enfermedades (eCDC; por sus siglas en inglés). Estas pruebas antigénicas rápidas funcionan mejor en casos con alta carga viral, en presintomáticos y sintomáticos tempranos. También se propone utilizarlas para descartar la presencia de infección asintomática en los contactos estrechos de un caso confirmado, de tres a siete días después de la exposición, sobre todo en entornos donde se espera una alta probabilidad de un resultado positivo, como en el caso de los contactos convivientes o en brotes, y

donde la rapidez del tiempo de respuesta, contribuye con el manejo ágil de los contactos. (1)

Por último, en cuanto a las pruebas que se toman y procesan en el lugar de la toma de muestra, están los test rápidos de anticuerpos, de las cuales, existen numerosas tipos, donde la mayoría de las mismas, detectan la presencia de anticuerpos totales (Ab), IgM o IgG, con diferentes niveles de sensibilidad en función de la técnica, gravedad de la infección, edad, momento en que se realiza la prueba y la proteína viral objetivo. Se maneja la premisa generalista, que los resultados de las pruebas de anticuerpos, no deben utilizarse como base única para diagnosticar o excluir infecciones por SARS-CoV-2 o para informar el estado de la infección. Por ello, se reconoce que las pruebas serológicas debidamente validadas, cuando se utilizan ampliamente como parte de los estudios de seroprevalencia, pudieran ser útiles para comprender cuántas personas han sido infectadas y cuánto ha progresado la pandemia; así como para examinar y establecer patrones demográficos y geográficos, en función de determinar cuáles comunidades puedan haber tenido más casos. (1)

Ahora bien, además del estudio de la rentabilidad diagnóstica de las pruebas, es relevante estudiar la combinación de pruebas, como elemento que permite trazar estrategias de diagnóstico. Así, se manejan las siguientes premisas: (1) La OMS recomienda que las pruebas serológicas se utilicen solo como medio de diagnóstico para identificar casos agudos en la atención clínica o con fines de localización de contactos; (2) Las pruebas serológicas, en combinación con los

métodos de diagnóstico virológico, podrían mejorar el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2 en poblaciones asintomáticas o con síntomas de sospecha y resultados negativos en las pruebas virológicas. (1)

A continuación, se presentan la interpretación tipo implicaciones que tienen los resultados de las pruebas diagnósticas frente al SARS-CoV-2, para la clínica; las más importantes, son las siguientes: (1)

- Un resultado positivo de las pruebas virales (PCR-RT o PRAg- IFL), en una persona sintomática, implica infección aguda por SARS-CoV-2;
- Un resultado negativo de las pruebas virales, no descarta la infección si la sospecha clínico-epidemiológica es alta, y obliga a repetir la prueba;
- Un resultado positivo de la PCR-RT es indicativo de infección activa en una persona sin síntomas, pero con antecedente reciente (dos semanas previas) de un contacto epidemiológico con un caso confirmado de COVID-19;
- Los resultados positivos de la PCR-RT pueden prolongarse varias semanas, sin que suponga un riesgo clínico ni epidemiológico; es decir, se considera que la persona es portadora del virus, sin capacidad infectiva del mismo;
- La sensibilidad de las PRAg- IFL y de PDA-CLIA es generalmente menor que la de la PCR-RT y las pruebas serológicas de inmunoensayo de alto rendimiento.
- Un resultado positivo de las PDA-CLIA indica exposición pasada y, por lo tanto, no es un indicador de una infección activa por el SARS-CoV-2;

- La capacidad de las PDA-CLIA para detectar la infección por SARS-CoV-2, aumenta con el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas;
- La sensibilidad de las PDA-CLIA para detectar la infección por SARS-CoV-2, es muy baja en la primera semana, moderada en la segunda, y buena entre la tercera y la quinta.
- Un resultado positivo de la PDA-CLIA no indica necesariamente protección frente a una nueva infección por SARS-CoV-2 porque pueden ser anticuerpos no neutralizantes o una reacción cruzada a otros coronavirus.
- Un resultado negativo de la PDA-CLIA no descarta infección por SARS-CoV-2, particularmente para aquellas personas que han estado expuestas al virus y todavía se encuentran dentro del período de incubación estimado.
- Las PDA-CLIA, en combinación con las de PRAg- IFL, podrían mejorar el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2 en poblaciones asintomáticas o sintomáticas con pruebas virales negativas.
- Con independencia del resultado positivo o negativo de una prueba de detección de COVID-19, ya sea viral o de anticuerpos, se deben mantener las medidas de protección, higiene y distancia social.

Además de lo expuesto, corresponde establecer medidas de priorización de las técnicas de detección de SARS-CoV-2 en función del escenario epidemiológico, lo que implica, el adoptar y adaptar un determinado tipo de estrategia diagnóstica al escenario epidemiológico, en función de planificar una escalada progresiva de la capacidad diagnóstica del sistema, a los escenarios menos favorables. Así, se tiene que durante primera ola pandémica, se comprobó que las medidas previstas

de escalamiento de la capacidad diagnóstica de los centros hospitalarios eran insuficientes para dar respuesta a la enorme demanda asistencial generada, por lo que se pensó que un mayor grado de descentralización, podría ser una buena estrategia para agilizar el diagnóstico. Por ello, se hizo necesario que todos los laboratorios o servicios de microbiología, dispusieran de soporte técnico adecuado para realizar los ensayos de diagnóstico de COVID-19 basados en la detección del virus (antígeno y/o genoma), apuntando al requerimiento de fortalecer con dicha tecnología, a aquellos centros hospitalarios que no tuvieran dicha capacidad. (12)

Para llevar adelante la pergeñada estrategia en el párrafo precedente, se requiere conocer la capacidad diagnóstica real del conjunto de laboratorios de microbiología de una país, para poder elaborar la propuesta de un sistema de escalonamiento coordinado y en red, entre los diferentes laboratorios de una misma área geográfica, en concordancia con la población a ser atendida. Con esta estrategia, se evitaría la dispersión del virus. (12)

En complemento a las estrategias de diagnósticos microbiológicos del SARS-CoV-2, así como de las herramientas requeridas para su implementación en diferentes escenarios epidemiológicos, corresponde tomar en cuenta la propuesta de planificación frente a la pandemia de la COVID-19, establecida en el mes de mayo del año 2020, por el CDC. En dicha propuesta, se contemplan cuatro escenarios, de acuerdo con una ser características clínicas-microbiológicas y epidemiológicas determinadas. Para crea los escenarios en mención, se toman en cuenta, el mejor estimador del número reproductivo básico (R_0), siendo que dicho parámetro,

permite estimar la velocidad con que una enfermedad puede propagarse en una población. En otras palabras, el R_0 es el número esperado de casos generados directamente por un caso, en una población, en la que todos los individuos son susceptibles a la infección. Así, para los escenarios 1 y 2, se asume un valor de 2,0, como el mejor estimador del R_0 ; mientras que para los escenarios 3 y 4, el valor del R_0 es de 4,0. (12)

Es importante destacar que los escenarios que se describen, están destinados a promover la preparación y la planificación de la salud pública; y para nada, son predicciones, ni estimaciones del impacto esperado de la pandemia de la COVID-19. Así, corresponde adaptar las capacidades diagnósticas a la propuesta de los escenarios posibles, teniendo que en los escenarios 1 y 2, es clave la coordinación y la transferencia de información con las áreas de Salud Pública y Atención Primaria, definiendo y estableciendo canales de comunicación directos. Mientras que en los escenarios 3 y 4, se requiere más, la cooperación estrecha entre los laboratorios de microbiología, con sus diferentes capacidades, en función de disponer de densas redes de cooperación. (12)

Un aspecto clave, para facilitar la priorización del diagnóstico y la selección de técnicas diagnósticas, se relaciona con la categorización de las muestras en origen, según el contexto clínico-epidemiológico. Por ejemplo, en las situaciones donde se da la ocurrencia de un aumento importante de la demanda de realización de pruebas, se requiere que los laboratorios y servicios de microbiología, deban ser capaces de priorizar de la manera más fácil posible, las muestras de los

pacientes que más se benefician del diagnóstico microbiológico o que tienen un mayor impacto en el manejo de una determinada epidemia o pandemia. (12)

Por ello, se reconoce que la prioridad del diagnóstico microbiológico sería mayor en aquellos pacientes sintomáticos graves o vulnerables, seguido por los enfermos que requieran ingreso hospitalario por otras patologías, y finalmente, por otros pacientes sintomáticos. Igualmente, es relevante realizar el estudio de brotes en ámbitos estratégicos y en determinados entornos, como por ejemplo, en centros sanitarios, socio-sanitarios o educativos, los cuales, deberían tener una prioridad alta. Se debe implementar un sistema de solicitud de pruebas de diagnóstico de SARS-CoV-2 que incluya la categorización de la prueba en relación con su contexto clínico o epidemiológico, para facilitar la priorización de los estudios microbiológicos por parte de los laboratorios y servicios de microbiología. (12)

Hipótesis

- La sensibilidad y especificidad de la prueba antigénica (PRAg- IFL) al SARS-CoV-2 es de al menos 90%, con respecto al resultado positivo en la prueba molecular (PCR-RT), en las personas sintomáticas con sospecha clínica alta o en personas asintomáticas a la COVID-19.
- La sensibilidad de la prueba rápida de antígeno (PRAg- IFL) será superior a la de la prueba de anticuerpos (PDA-CLIA), en personas sintomáticas, con sospecha clínica alta o asintomáticas de COVID-19.

Objetivos

- *Objetivo general:* Comparar la sensibilidad y la especificidad de la Prueba Rápida Antigénica por Inmunofluorescencia de Flujo Lateral (PRAg- IFL) con la Prueba Detección de Anticuerpos por Quimioluminiscencia (PDA-CLIA) (IgM-IgG) para la identificación de SARS-CoV-2, aplicadas a población sintomática y asintomática en pesquisa activa, por punto y círculo, en el área de mayor prevalencia de la enfermedad en el estado Mérida (ASIC-Tovar y ASIC-Santa Cruz de Mora), durante el período enero-marzo 2021.

Objetivos específicos:

- Cuantificar los casos positivos a la Prueba Rápida Antigénica por Inmunofluorescencia de Flujo Lateral (PRAg- IFL), en pacientes sintomáticos y asintomáticos.
- Cuantificar los casos positivos a la Prueba Detección de Anticuerpos por Quimioluminiscencia (PDA-CLIA) (IgM-IgG), en pacientes sintomáticos y asintomáticos.
- Cuantificar el número de personas con resultado positivo de IgG, como indicador de exposición pasada o de respuesta sincrónica o asincrónica de anticuerpos del huésped al coronavirus.
- Establecer si la Prueba Detección de Anticuerpos por Quimioluminiscencia (PDA-CLIA), en combinación con la Prueba Rápida Antigénica por Inmunofluorescencia de Flujo Lateral (PRAg- IFL), mejoran el diagnóstico

de la infección por SARS-CoV-2, en poblaciones sintomáticas o asintomáticas.

- Determinar la frecuencia de pacientes con resultado negativo de las Pruebas Rápida Antigénica por Inmunofluorescencia de Flujo Lateral (PRAg- IFL) y resultado positivo de prueba molecular (PCR-RT), con alta sospecha clínico-epidemiológica de tener COVID-19.
- Registrar la cantidad de personas con resultado positivo de la Prueba Rápida Antigénica por Inmunofluorescencia de Flujo Lateral (PRAg- IFL) o de prueba molecular (PCR-RT), asintomático, con antecedente reciente (dos semanas previas) de contacto epidemiológico con un caso confirmado COVID-19.
- Calcular la sensibilidad y especificidad de la PRAg- IFL y PDA-CLIA, entre ellas y con respecto a la PCR-RT.
- Cuantificar el número de personas con resultado negativo de la PDA-CLIA (IgM e IgG), quienes se encuentran dentro del período de incubación de COVID-19.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo y diseño de investigación: Se trató de un estudio clínico-epidemiológico transversal tipo prueba versus prueba en paralelo, donde las dos pruebas medían la misma variable. (13)

Población de estudio: Consistió en una muestra significativa de los habitantes de un área de alta prevalencia de la enfermedad, Eje Sanitario del Valle de Mocotíes (ASIC Tovar y ASIC Santa Cruz de Mora; constituidos por lo municipios Tovar, Zea, Rivas Dávila, Guaraque y Antonio Pinto Salinas, se tomaron 1390 muestras en total (278 muestras en promedio por cada municipio), que se seleccionaran siguiendo criterios de caso índice de COVID-19 por área y ubicación en lugares de mayor prevalencia estatal. (Anexo 3).

- Criterios de inclusión: personas con sintomatología o con alta sospecha clínico-epidemiológica de contacto con paciente COVID-19 positivo, previamente confirmado.
- Criterios de exclusión: personas previamente diagnosticadas por pruebas con COVID-19, personas institucionalizadas en lugares de ancianos, prisiones o internados, personas con alguna contraindicación para obtención de la muestra de sangre, trabajadores de la salud, personas que viven con un trabajador de salud o personas con datos incompletos para la investigación.

En todo caso, se muestreó un proceso de estimación de tamaño de muestra, calculado en forma separada para sensibilidad y especificidad, tolerando un error marginal máximo del 5%, nivel de confianza de 95% y prevalencia esperada del 50% de positivos en las muestras. Para el análisis por subgrupos, se estratificó el tamaño de los grupos sintomáticos y asintomáticos de acuerdo a lo reportado en la literatura, esperando al menos un 30% de pacientes positivos PCR-RT, que no desarrollan síntomas (tomándose dicho valor por inexistencia de información pertinente con la prueba de antígenos). Las muestras negativas incluirían sueros históricos y PCR-RT negativos. En total, se estimó mínimo un tamaño de muestra de al menos 305 sueros para el cálculo de sensibilidad y 110 para el cálculo de especificidad, distribuidos de la siguiente manera: Muestras positivas sintomáticas: 215 individuos PCR-RT positivos con síntomas; Muestras positivas asintomáticas: 90 individuos PCR-RT positivos sin síntomas; Muestras negativas: 110 individuos PCR-RT negativos y síntomas negativos; Muestras negativas históricas: 110 sueros. Esta muestra permitió determinar la validez de criterio divergente de la prueba rápida en estudio.

Recolección de datos:

1. Sistema de variables:

Variables demográficas: Sexo, edad y parroquia de procedencia;

VARIABLES DEL CURSO CLÍNICO (PERÍODO DE INCUBACIÓN): Fecha de inicio de los síntomas de Enfermedad Respiratoria Aguda (ERA); Días con síntomas de ERA;

VARIABLES DE DIAGNÓSTICO CLÍNICO: Condición sintomática (presente/ausente); Grado de severidad de la ERA (leve, moderada, grave);

VARIABLES DE LAS PRUEBAS: Prueba antigénica (PAG- IFL): con resultados cuantitativos y cualitativos; Prueba de Despijaje de anticuerpos (PDA-CLIA a IgM e IgG): con resultados cuantitativos y cualitativos para IgM e IgG; Prueba PCR-RT: con resultado cualitativo.

2. Métodos de procedimiento (equipos e insumos): Las variables demográficas, de curso clínico (período de incubación), clínicas y de diagnóstico clínico, se recolectaron por interrogatorio médico-epidemiológico previamente evaluado, realizado por personal adiestrado de la Fundación Misión Barrio Adentro. La información aportada se acopió en las Fichas de Investigación de ERA, del Ministerio del Poder Popular para La Salud, de la República Bolivariana de Venezuela, con apoyo del Programa de Epidemiología de la Corporación de Salud del estado Mérida. (Anexo 2)

Para la realización de la PRAg- IFL, por ensayo de inmunofluorescencia, se emplearon los kits STANDARD F COVID-19 Ag FIA, con la muestra de hisopado faríngeo que se recolectó en labor de campo domiciliaria, por personal debidamente entrenado de la Fundación Misión Barrio Adentro, en los municipios

Tovar, Zea, Rivas Dávila, Guaraque y Antonio Pinto Salinas, durante el período enero-marzo 2021; mientras que el procesamiento de la muestra, se realizó, igualmente, durante la labor de campo, con equipo pertinente, tipo Analizador Standard F200, que fue simple y fácil de utilizar, basado en Europio, con acceso aleatorio a través del sistema de código de barras 2D, control de calidad interno, con capacidad de almacenamiento y conocimiento de ID. Dicho equipo fue operado por el Licenciado César Paredes y la Licenciada Erika Barrios.

Se tuvo que el inmunoensayo fluorescente STANDARD F COVID-19 Ag FIA (SD Biosensor, Suwon, Corea del Sur), como prueba que detecta el antígeno nucleoproteico del SARS-CoV-2, en muestras de hisopados nasofaríngeos, consistió en un dispositivo de prueba en el que una muestra extraída previamente se dejaba reaccionar con un anticuerpo monoclonal anti-SARS-CoV-2 y, después de una incubación de 30 minutos, un Analizador Standard F200, leía la intensidad de la fluorescencia, después de la formación de complejos antígeno-anticuerpo. (5) El tiempo de espera del resultado de la prueba estuvo dentro de los treinta minutos de haber sido procesada, con requerimiento de una temperatura de almacenamiento de: 2-30°C/36-86°F. El kit de la prueba vino en presentación de veinticinco test por kit. (14)

Mientras que para la PDA-CLIA, se tomó muestra de sangre periférica, que se recolectó en labor de campo domiciliaria, por personal debidamente entrenado de la Fundación Misión Barrio Adentro, en los municipios Tovar, Zea, Rivas Dávila, Guaraque y Antonio Pinto Salinas, entre enero y marzo del año 2021. Las

muestras de sangre se tomaron siguiendo los protocolos y lineamientos estándares, usando todos los elementos de bioseguridad y protección personal. El transporte de las muestras clínicas tomadas, se enviaron al Laboratorio de Investigaciones de COVID-19 en la sede de FUNDACITE-Mérida, municipio Libertador, estado Mérida, para su procesamiento, siguiendo las consideraciones de categoría B (en triple embalaje), aplicando las precauciones estándar para esta categoría de muestra.

Una vez en el centro de referencia de procesamiento, de las muestras recolectadas, se realizaron alícuotas de 500 μ L, que fueron conservadas a -80°C, hasta el procesamiento de las muestras. Al momento del montaje de la prueba, las muestras fueron pasadas primero a -20°C, luego a refrigeración de 2°C a 8°C y posteriormente a temperatura ambiente, donde se centrifugaron a 3500 rpm por 10 minutos, para eliminar fibrina y otras partículas en suspensión, que pudieran interferir en la prueba. (6)

El procesamiento de las muestras tomadas durante la labor de campo en sus respectivos municipios, se realizó con equipo pertinente ubicado en la sede de FUNDACITE-Mérida, municipio Libertador, estado Mérida; siendo operado por la Licenciada Génesis D'Jesus.

Las PDA-CLIA para la determinación cualitativa de anticuerpos Anti-SARS-CoV-2, totales, IgM o IgG, en suero o plasma, son inmunoensayos automatizados que utilizan una fase sólida con antígenos recombinantes de SARS-CoV-2 unidos. Los

anticuerpos contra el virus (totales, IgM o IgG), que se encuentran en la muestra del paciente se unen a los antígenos de la fase sólida, formando un complejo inmune que se pone de manifiesto, mediante la adición de anticuerpos Anti-SARS-CoV-2 marcados con una sustancia generadora de luz. La luz emitida por la reacción inmune es medida por el sistema óptico del analizador automatizado en Unidades Relativas de Luz (URL) y es directamente proporcional a la cantidad de anticuerpos que se encuentran en la muestra del paciente. (15)

Previo a la recolección definitiva de los datos de la investigación, se realizó un estudio piloto, con un 10% de la muestra requerida, para probar los métodos de procedimiento, así como los equipos e insumos a utilizar. Los resultados de dicho estudio no se incluyeron en el estudio final.

www.bdigital.ula.ve

Análisis de los datos

Las variables demográficas, de curso clínico, clínicas y de diagnóstico clínico, se presentan en tablas de distribución de frecuencia, con cifras absolutas y relativas, para las de carácter cualitativo, y medidas de tendencia central y dispersión, para las cuantitativas, con su respectivo estudio de Normalidad.

En cuanto a la comparación de pruebas, como investigación que pretende aportar precisión explicativa con diseño para probar hipótesis, y por contar con resultados de pruebas en formato cuantitativo, los mismos, se presentan como curvas ROC. No obstante, al también contar con una fase pragmática, relacionada con el

orientar la toma de decisiones, se calcularon estimaciones de sensibilidad, especificidad y valores predictivos para umbrales pre-especificados. Todos los análisis se realizaron empleando el software SPSS[®], versión 15.0.

www.bdigital.ula.ve

RESULTADOS

Se estudiaron un total de mil trescientas noventa sujetos (n= 1.390), correspondientes a habitantes del Eje Sanitario del Valle de Mocotíes, quienes se seleccionaron, siguiendo criterios de caso índice de COVID-19 por área y ubicación, en lugares de mayor prevalencia estatal.

En cuanto al análisis general de la muestra de estudio, se encontró que el 57,3% (n= 796) eran del género femenino, y el restante 42,7% (n= 594), del masculino (Tabla No. 1). La edad promedio fue de $39,8 \pm DE 17,1$ años, con un rango de 91 años (Valor máximo= 92; Valor mínimo= 1).

www.bdigital.ula.ve

Tabla No. 1 - Sexo de las personas a ser sometidas a pruebas de descarte de la COVID-19, en cifras absolutas y relativas

| Categorías | Frecuencia | Porcentaje |
|------------------|------------|------------|
| Masculino | 594 | 42,7 |
| Femenino | 796 | 57,3 |
| Total | 1390 | 100,0 |

Fuente: Formato de recolección de datos

En cuanto a la Procedencia, según el Área de Salud Integral Comunitaria (ASIC), el 81,9% (n= 1.139), provinieron del ASIC-Tovar, mientras que por Municipio, el mayor porcentaje de encuestados provino de Tovar (31,1%; n= 434), seguidos por

los de Guaraque (28,0%; n= 389); y por Parroquia, predominaron los habitantes de Tovar (30,9%; n= 430), seguidos por los de Antonio Pinto Salinas (18,1%; n= 251), Rivas Dávila (13,5%; n= 187) y los de la parroquia Guaraque (11,4%; n= 158) (Tabla No. 2).

Por epidemiología y clínica, se halló que el 30,9% (n= 429), presentaban al menos una condición de sospecha epidemiológica vinculada con la COVID-19; mientras que el 27,2% (n= 378), tenían sintomatología relacionada con la COVID-19 (Tabla No. 3). La cantidad promedio de días con síntomas de sospecha de la COVID-19, fue de $11,9 \pm DE 10,2$ días.

www.bdigital.ula.ve

Tabla No. 2 - Procedencia de las personas a ser sometidas a pruebas de descarte de la COVID-19, en cifras absolutas y relativas

| Según ASIC* | Frecuencia | Porcentaje |
|--------------------------------|-------------------|-------------------|
| ASIC-Tovar | 1139 | 81,9 |
| ASIC-Santa Cruz de Mora | 251 | 18,1 |
| Total | 1390 | 100,0 |
| Según Municipio | | |
| Tovar | 434 | 31,1 |
| Zea | 126 | 9,1 |
| Rivas Dávila | 190 | 13,7 |
| Guaraque | 389 | 28,0 |
| Antonio Pinto Salinas | 251 | 18,1 |
| Total | 1390 | 100,0 |
| Según Parroquia | | |
| Tovar | 430 | 30,9 |
| El Llano | 4 | 0,3 |
| Zea | 83 | 6,0 |
| Caño Tigre | 43 | 3,1 |
| Rivas Dávila | 187 | 13,5 |
| Gerónimo Maldonado | 3 | 0,2 |
| Guaraque | 158 | 11,4 |
| Río Negro | 156 | 11,2 |
| Mesa Quintero | 75 | 5,4 |
| Antonio Pinto Salinas | 251 | 18,1 |
| Total | 1390 | 100,0 |

Fuente: Formato de recolección de datos; * Área de Salud Integral Comunitaria;

Tabla No. 3 – Características epidemiológicas y clínicas de las personas a ser sometidas a pruebas de descarte de la COVID-19, en cifras absolutas y relativas

| Condición de sospecha epidemiológica | Frecuencia | Porcentaje |
|---|-------------------|-------------------|
| Sí | 429 | 30,9 |
| No | 961 | 69,1 |
| Total | 1390 | 100,0 |
| Condición clínica genérica | | |
| Sintomático | 378 | 27,2 |
| Asintomático | 1012 | 72,8 |
| Total | 1390 | 100,0 |
| Días con síntomas de sospecha de la COVID-19 | | |
| | 11,9 ± DE 10,2 | |
| Grado de severidad de la Enfermedad Respiratoria | | |
| Aguda (ERA) | | |
| Leve | 313 | 22,5 |
| Moderada | 62 | 4,5 |
| Grave | 3 | 0,2 |
| No pertinente | 1012 | 72,8 |
| Total | 1390 | 100,0 |

Fuente: Formato de recolección de datos

Casos positivos a la prueba rápida de antígenos (PRAg- IFL) en pacientes sintomáticos y asintomáticos a la COVID-19

Entre los pacientes sintomáticos a la COVID-19, hubo cuarenta y nueve (n= 49; 13,0%) casos positivos a la PRAg-AFL; mientras que entre los asintomáticos a la COVID-19, fueron veinticinco (n= 25; 2,5%) (Figuras No. 1 y 2). En el contexto de este resultado, es importante destacar que el porcentaje total de asintomáticos a la COVID-19, fueron el 72,9% (n= 1.012), y los sintomáticos a la COVID-19, representaron, el 27,1% (n= 378), del total de integrantes de la muestra de estudio (Figura No. 3).

Casos positivos a Prueba Detección de Anticuerpos por Quimioluminiscencia (PDA-CLIA) (IgM-IgG), en pacientes sintomáticos y asintomáticos a la COVID-19

Entre los pacientes sintomáticos a la COVID-19, hubo ciento noventa y nueve (n= 199) casos positivos a la PDA-CLIA; mientras que entre los asintomáticos a la COVID-19, fueron trecientos setenta y nueve (n= 379) (Figura No. 1).

Número de personas con resultado positivo de IgG (PDA-CLIA), como indicador de exposición pasada o de respuesta sincrónica o asincrónica de anticuerpos del huésped al SARS-CoV-2

El número de personas sólo con resultado positivo a IgG, con la PDA-CLIA, fue de cuatrocientos ochenta y uno (n= 481), siendo de carácter sincrónico, cuatrocientos

setenta y dos (n= 472) y nueve (n= 9) asincrónicos (con resultado positivo a la PRAg- IFL) (Figura 1).

Combinación de PDA-CLIA, con la PRAg- IFL, para mejorar el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2, en poblaciones sintomáticas o asintomáticas a la COVID-19

Al combinar, en paralelo, los resultados de la PRAg- IFL con la PDA-CLIA, en sintomáticos a la COVID-19, mostró que de los cuarenta y nueve (n= 49) casos positivos a la PRAg- IFL, sólo uno (n= 1) tuvo PDA-CLIA positiva para IgM; mientras que entre los sintomáticos a la COVID-19, con resultado negativo a la PRAg- IFL, hubo cincuenta y un (n= 51) casos positivos para IgM por PDA-CLIA. Resultado similar se observó entre los asintomáticos a la COVID-19 (Figura 1). En definitiva, el porcentaje total de casos negativos a la PRAg- IFL y resultado positivo para IgM por PDA-CLIA, fue del 7,3% (n= 95), tomando en cuenta sintomáticos y asintomáticos a la COVID-19 (Figura 5).



Figura 1. Representación esquemática del Flujo de pruebas, en paralelo, para el Descarte de infección por SARS-CoV-2 (* Son los pacientes descartados como COVID-19 por la PRAg-LFA y luego confirmados por PDA-CLIA)

Las representaciones esquemáticas del flujo de pruebas, en paralelo, para el Descarte de infección por SARS-CoV-2, por Municipio, se presentan en el Anexo 3.

PRAg-AFL en pacientes Sintomáticos a la COVID-19



PRAg-AFL en pacientes Asintomáticos a la COVID-19



Figura 3. Porcentaje de positivos y negativos a la PRAg-LFA, según sintomáticos y asintomáticos a la COVID-19. Eje Sanitario del Valle de Mocotíes. Enero-Marzo 2021

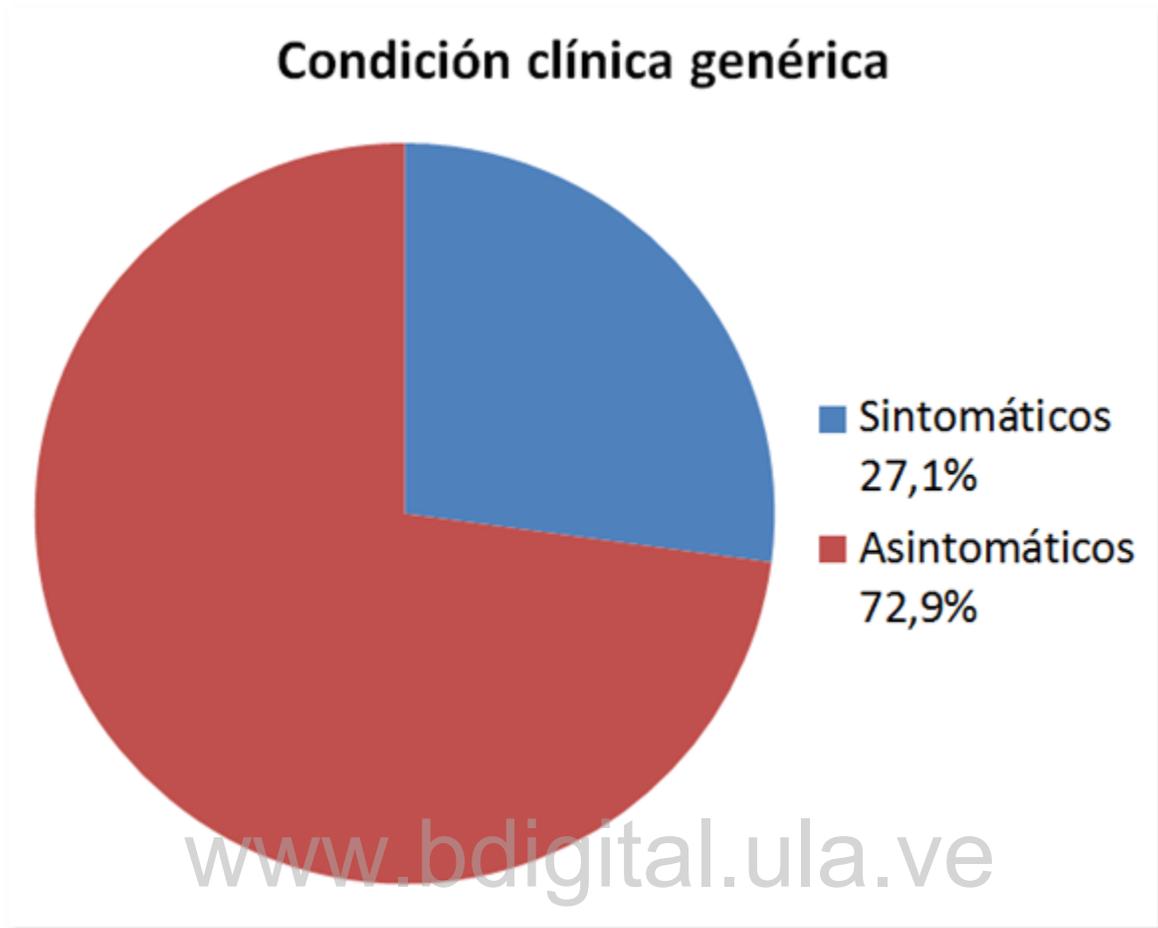


Figura 4. Porcentaje de sintomáticos y asintomáticos a la COVID-19. Eje Sanitario del Valle de Mocotíes. Enero-Marzo 2021

PDA-CLIA para IgM positivo en pacientes PRAg-LFA negativos

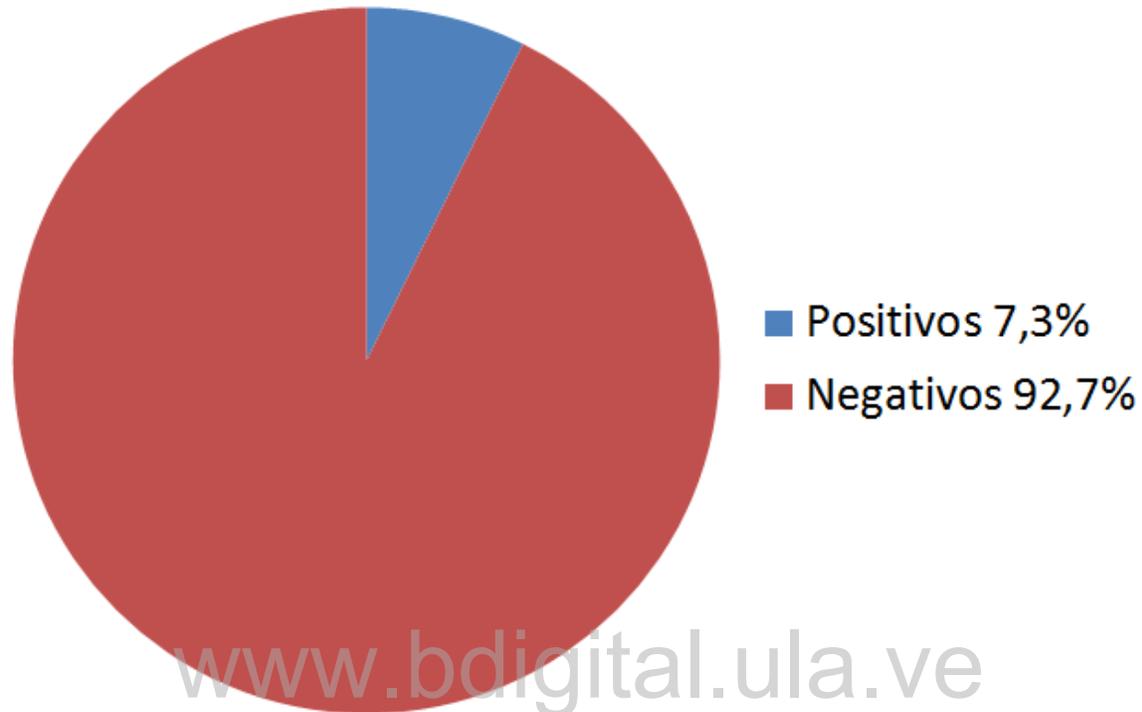


Figura 5. Porcentaje de negativos a la PRAg-LFA y positivos para IgM por PDA-CLIA, según sintomáticos y asintomáticos a la COVID-19. Eje Sanitario del Valle de Mocotíes. Enero-Marzo 2021

Frecuencia de pacientes con resultado negativo de la PRAg- IFL y resultado positivo de prueba molecular (PCR-TR), con alta sospecha clínico-epidemiológica de tener COVID-19

Fue del 84,6% (n= 11), con una relación similar a quienes tuvieron PRAg- IFL con resultado negativo y prueba PCR-RT negativa (91,7%; n= 22) (Tabla No. 4).

Tabla No. 4. Resultado cualitativo de la PRAg-IFL, versus Resultado cualitativo de la PCR-RT, en sintomáticos y asintomáticos a la COVID-19, con condición de sospecha epidemiológica a la COVID-19

| PRAg-IFL | Resultado cualitativo de la PCR-RT | | | | | | p* |
|-----------------|------------------------------------|-------|----------|-------|-------|-------|-------|
| | Positivo | | Negativo | | Total | | |
| | n | % | n | % | n | % | |
| Positivo | 2 | 15,4 | 2 | 8,3 | 4 | 10,8 | 0,441 |
| Negativo | 11 | 84,6 | 22 | 91,7 | 33 | 89,2 | |
| Total | 13 | 100,0 | 24 | 100,0 | 37 | 100,0 | |

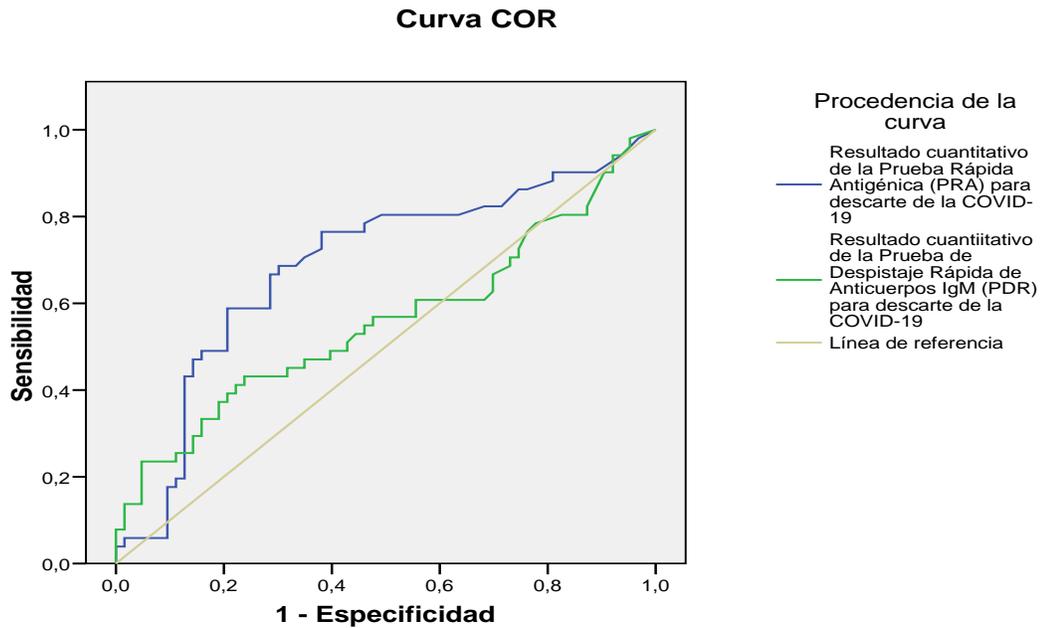
Fuente: Formato de recolección de datos; Prueba Chi-cuadrado;

Cantidad de personas con resultado positivo de la PRAg-AFL o de PCR-RT, asintomáticos a la COVID-19, con antecedente reciente (dos semanas previas) de contacto epidemiológico con un caso confirmado COVID-19

No se pudo estimar, por la ausencia del dato específico sobre el contacto epidemiológico con casos confirmados de la COVID-19.

Sensibilidad y especificidad de la PRAg-IFL y PDA-CLIA, entre ellas y con respecto a la PCR-RT

La capacidad global significativa de la PRAg- IFL para predecir la presencia de condición sintomática a la COVID-19, fue del 68,7%, con mejor punto de corte en 1,07; para una sensibilidad del 52,9% y especificidad del 79,0% (Figura 6 y Tabla No. 5).



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Figura 6. Curva ROC de la PRAg-IFL y la PDA-CLIA a IgM, para predecir Condición sintomática a la COVID-19

Tabla No. 5. Estadísticos del Área Bajo la Curva (ROC; por sus siglas en inglés) de la PRAg-IFL y la PDA-CLIA a IgM, para predecir Condición sintomática a la COVID-19

| | Área | Error Típico | IC al 95% | p |
|---------------------|--------------------|---------------------|----------------------|----------|
| PRAg-IFL | 0,687 | 0,052 | 0,585 - 0,789 | 0,001 |
| PDA-CLIA-IgM | 0,558 | 0,056 | 0,448 - 0,668 | 0,285 |
| | Punto Corte | Sensibilidad | Especificidad | |
| PRAg-IFL | 1,07 | 52,9% | 79,0% | |
| PDA-CLIA-IgM | 10,095 | 15,7% | 95,2% | |

Número de personas con resultado negativo de la PDA-CLIA (IgM e IgG), quienes se encontraban dentro del período de incubación de la COVID-19

Sólo correspondió a un 18,5% (n= 266) de la muestra estudiada, para la IgM (Tabla No. 6), y 19,5% (n= 162), para la IgG (Tabla No. 7).

Tabla No. 6. Resultado cualitativo de la PDA-CLIA a IgM para descarte de la COVID-19, versus Período de incubación de la COVID-19

| Período de incubación de la COVID-19 | Resultado cualitativo de la PDA-CLIA a IgM | | | | | | |
|---|--|-------|----------|-------|-------|-------|-------|
| | Positivo | | Negativo | | Total | | p* |
| | n | % | n | % | n | % | |
| Sí (0-14 días con síntomas de la COVID-19) | 27 | 27,8 | 239 | 18,5 | 266 | 19,1 | 0,020 |
| No (15 días o más con síntomas de la COVID-19) | 70 | 72,2 | 1.054 | 81,5 | 1.124 | 80,9 | |
| Total | 97 | 100,0 | 1.293 | 100,0 | 1.390 | 100,0 | |

Fuente: Formato de recolección de datos; Prueba Chi-cuadrado;

Tabla No. 7. Resultado cualitativo de la PDA-CLIA a IgG para descarte de la COVID-19, versus Período de incubación de la COVID-19

| Período de incubación de la COVID-19 | Resultado cualitativo de la PDA-CLIA a IgG | | | | | | |
|---|--|-------|----------|-------|-------|-------|-------|
| | Positivo | | Negativo | | Total | | p* |
| | n | % | n | % | n | % | |
| Sí (0-14 días con síntomas de la COVID-19) | 104 | 18,6 | 162 | 19,5 | 266 | 19,1 | 0,366 |
| No (15 días o más con síntomas de la COVID-19) | 455 | 81,4 | 669 | 80,5 | 1.124 | 80,9 | |
| Total | 53 | 100,0 | 831 | 100,0 | 1.053 | 100,0 | |

Fuente: Formato de recolección de datos; Prueba Chi-cuadrado;

DISCUSIÓN

La presente investigación representa la primera aproximación para valorar la combinación de pruebas para la vigilancia epidemiológica y la pesquisa comunitaria del SARS-CoV-2, en el marco de la pandemia actual de la COVID-19. Como principales hallazgos se tuvieron los siguientes: Entre los pacientes sintomáticos a la COVID-19, hubo cuarenta y nueve (n= 49; 13,0%) casos positivos a la PRAg-IFL; mientras que entre los asintomáticos a la COVID-19, fueron veinticinco (n= 25; 2,5%); Entre los pacientes sintomáticos a la COVID-19, hubo ciento noventa y nueve (n= 199) casos positivos a la PDA-CLIA; mientras que entre los asintomáticos a la COVID-19, fueron trecientos setenta y nueve (n= 379); El número de personas sólo con resultado positivo a IgG, con la PDA-CLIA, fue de cuatrocientos ochenta (n= 480), siendo de carácter sincrónico, cuatrocientos setenta y uno (n= 471) y nueve (n= 9) asincrónicos (con resultado positivo a la PRAg- IFL); Entre los sintomáticos a la COVID-19, con resultado negativo a la PRAg- IFL, hubo cincuenta y un (n= 51) casos positivos para IgM por PDA-CLIA; El porcentaje total de casos negativos a la PRAg-IFL y resultado positivo para IgM por PDA-CLIA, fue del 7,3% (n= 95), tomando en cuenta sintomáticos y asintomáticos a la COVID-19; la capacidad global significativa de la PRAg-IFL para predecir la presencia de condición sintomática a la COVID-19, del 68,7%, con mejor punto de corte en 1,07; para una sensibilidad del 52,9% y especificidad del 79,0%.

Se requiere dar contexto a los resultados mencionados, puntualizando que la pesquisa en comunidad, consistió en la aplicación en paralelo de la PRAg-IFL y la PDR por quimioluminiscencia, realizándose prueba molecular PCR-RT, sólo en aquellos casos con resultado negativo en la PRAg-IFL y sospecha epidemiológica de la COVID-19 o con sintomatología sugestiva de la COVID-19.

Así, el primer estudio pertinente, para comparar los resultados de la presente investigación, fue el realizado por Albert *et al* (2021), quienes hicieron la evaluación de campo de una prueba rápida de antígenos (Panbio™ COVID-19), para el diagnóstico de COVID-19 en centros de atención primaria de España, con el objetivo de valorar el rendimiento de un inmunoensayo de diagnóstico rápido de antígenos (RAD; por sus siglas en inglés), realizado en el punto de atención (POC; por sus siglas en inglés). En total, se estudiaron cuatrocientos doce (n= 412) pacientes sintomáticos, en quienes la prueba RAD se realizó inmediatamente después del muestreo, siguiendo las instrucciones del fabricante de la prueba, con lectura de los resultados a los quince minutos; mientras que las pruebas PCR-RT, se llevaron a cabo dentro de las veinticuatro horas posteriores a la recolección de la muestra. Como principales resultados, los autores comunican que de los 412 pacientes, 43 (10,4%) dieron positivo por ambas pruebas (PCR-RT y RAD), y 358 (86,9%) dieron negativo por ambos métodos. (10) Este hallazgo es menor al de la presente investigación, lo que puede deberse a que sólo incluyeron el estudio de pacientes sintomáticos.

En cuanto a la comparación de los resultados de la presente investigación, con el estudio de Vidal-Anzardo *et al* (2020), quienes realizaron la evaluación en condiciones de campo de una prueba serológica rápida para detección de anticuerpos IgM e IgG contra SARS-CoV-2, en Perú; con el objetivo de determinar el rendimiento diagnóstico adicional de una prueba serológica rápida que detecta anticuerpos IgM e IgG contra SARS-CoV-2, en relación a la reacción en cadena de polimerasa reversa en tiempo real (RT-PCR; por sus siglas en inglés); se tuvo que dicha investigación constó de 144 personas, con el principal hallazgo de que la prueba serológica rápida obtuvo un 19,4% de resultados positivos en comparación con un 11,1% en la prueba molecular ($p= 0,03$). Mientras que la prueba serológica rápida detectó 21 casos que habían resultado negativos por el RT-PCR inicial y el rendimiento diagnóstico adicional fue de 56,8%, en comparación al RT-PCR. La investigación reseñada incluyó pacientes hospitalizados por COVID-19 en tres hospitales, trabajadores de salud expuestos a la infección y pacientes ambulatorios que cumplían criterios de caso sospechoso. (9)

Finalmente, se tiene la investigación antecedente llevada a cabo por el equipo de investigación de Álvarez A, *et al*, titulado: “Seroprevalence of anti-SARS-cov-2 antibodies in Iquitos, Loreto, Peru”, publicado el 20 de enero 2021, en el cual se valoró la utilización de la prueba rápida para detección de anticuerpos IgG/IgM contra el SARS-CoV-2, mediante estudio tipo encuesta, con el objetivo de estimar la seroprevalencia, tomando en cuenta, el efecto del diseño de muestreo y las características de rendimiento de la prueba. El estudio en cuestión, consistió en la valoración poblacional (con referencia a datos del año 2017), de una muestra

aleatoria y estratificada, por grupos de edad y sexo específicos, de la geografía de la ciudad de Iquitos, a quienes se les tomaron dos muestras, una en el mes de julio del año 2020, y otra en el de agosto de 2020. En total, se incluyeron 716 participantes y se estimó una seroprevalencia del 70,0% (IC al 95%: 67,0%-73,4%) (11), que es mucho mayor a la hallada en la presente investigación, lo que sugiere que la transmisión del virus estaba en etapa de control.

En definitiva, los resultados de la presente investigación señalan la importancia de utilizar las pruebas para la detección del SARS-CoV-2, de acuerdo con el momento en que se sospeche se encuentre el proceso infeccioso, por ello, la utilización de la prueba rápida de antígenos (PRAg-LAF), luce óptima para utilizarse en los pacientes sintomáticos a la COVID-19, mientras que la PDA-CLIA para IgG, lo sería para valorar la prevalencia de exposición pasada al SARS-CoV-2. También se desprende de los resultados, el requerimiento de calibrar la PRAg-LAF, en función que muestre mejor desempeño de campo.

Ahora bien, como principal limitación de la presente investigación, se tuvo el requerimiento de una sub-muestra de estudio, en quienes se hubiera realizado estudio PCR-RT para SARS-CoV-2, antes de aplicar las PRAg- IFL y PDA-CLIA para IgM e IgG.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones

1. La sensibilidad y especificidad de la prueba antigénica (PRAg- IFL) al SARS-CoV-2 fue baja (52,9%), con respecto a la condición sintomática a la COVID-19, en personas con o sin sospecha epidemiológica de la COVID-19.
2. La prevalencia de exposición pasada fue alta, de acuerdo con la Prueba de Detección de Anticuerpos (PDA) por Quimioluminiscencia (IgG), indicando infección en curso, en un área de mayor prevalencia de la enfermedad en el estado Mérida (ASIC-Tovar y ASIC-Santa Cruz de Mora), durante el período enero-marzo 2021.
3. Se halló transmisión síncrona y asíncrona de la COVID-19.

Recomendaciones

1. Utilizar las pruebas de detección del SARS-CoV-2 de acuerdo con la historia natural de la enfermedad para mejorar su rentabilidad diagnóstica.
2. Considerar la estrategia de combinación de pruebas en serie y en paralelo.
3. Crear estándar de sueros controles locales para calibrar los kits de prueba del SARS-CoV-2.

BIBLIOGRAFÍA

1. Molero JM. Pruebas diagnósticas microbiológicas de la infección por el SARS-CoV-2: utilidad en la clínica. Barcelona: semFYC ediciones; 2021.p.1-17.
2. Hernández G. SARS: epidemiología y mecanismos de transmisión. Medicina intensiva. 2003;27(10):686.
3. Asociación de Médicos de Sanidad Exterior. MERS -CoV. (Coronavirus de Oriente Medio). Epidemiología y Situación Mundial (2017). Última actualización: viernes, 01 Diciembre 2017 13:24. Disponible en: <https://www.amse.es/informacion-epidemiologica/1640-mers-coronavirus>.
4. Ioannidis JP. Infection fatality rate of COVID-19 inferred from seroprevalence data. Bulletin of the World Health Organization. 2021;99(1):19.
5. Daming W, Shaogui H, Xiaohui W, Youqin Y, Jianzhong L, Shimin W, et al. Rapid lateral flow immunoassay for the fluorescence detection of SARS-CoV-2 RNA. Nature Biomedical Engineering. 2020;4:1150-1158.
6. Candel F, Barreiro P, Roman J, Abanades J, Barba R, Barberan J, et al. Recommendations for use of antigenic tests in the diagnosis of acute SARS-CoV-2 infection in the second pandemic wave: attitude in different clinical settings. Revista Española de Quimioterapia. 2020; doi:10.37201/req/120.2020.
7. Yan Y, Chang L, Wang L. Laboratory testing of SARS-CoV, MERS-CoV, and SARS-CoV-2 (2019-nCoV): Current status, challenges, and countermeasures. Reviews in medical virology. 2020;30(3):e2106.

8. Wang D, He S, Wang X, Yan Y, et al. Rapid lateral flow immunoassay for the fluorescence detection of SARS-CoV-2 RNA. *Nat Biomed Eng.* 2020 Dec;4(12):1150-1158. doi: 10.1038/s41551-020-00655-z.
9. Vidal-Anzardo M, Solis G, Solari L, et al. Evaluación en condiciones de campo de una prueba serológica rápida para detección de anticuerpos IgM e IgG contra SARS-CoV-2. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública.* 2020 Aug;28;37:203-9.
10. Albert E, Torres I, Bueno F, et al. Field evaluation of a rapid antigen test (Panbio™ COVID-19 Ag Rapid Test Device) for COVID-19 diagnosis in primary healthcare centres. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(3):472.e7-472.e10. doi:10.1016/j.cmi.2020.11.004.
11. Álvarez-Antonio C, Meza-Sánchez G, Calampa C, et al. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 antibodies in Iquitos, Loreto, Peru. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.17.21249913>; this version posted January 20, 2021.
12. García F, Navarro SM, Paño JR, Galán JC. Organización del diagnóstico de SARS-CoV-2 y estrategias de optimización. 2020. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC).
13. Novoa-Montero D. Los modelos clínico-epidemiológicos aplicados a la investigación microbiológica/parasitológica: Propuesta para usar pragmáticamente la epidemiología empírica en Latinoamérica. *Rev. Soc. Ven. Microbiol.* [Internet]. 2002 Ene [citado 2021 Mar 07]; 22(1):74-87. Disponible en: ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1315-25562002000100015&lng=es.

14. Liotti FM, Menchinelli G, Lalle E, et al. Performance of a novel diagnostic assay for rapid SARS-CoV-2 antigen detection in nasopharynx samples. *Clin Microbiol Infect.* 2021 Mar;27(3):487-488. doi: 10.1016/j.cmi.2020.09.030.
15. Casallas Cifuentes H, Herrera Hernández A, Bermudez Forero MI, et al. Protocolo de validación secundaria/Verificación de desempeño de prueba serológica de quimioluminiscencia automatizada para la detección de anticuerpos anti SARS-CoV-2. Instituto Nacional de Salud. 2020. Mimeografiado.

www.bdigital.ula.ve

ANEXOS

Anexo 1. Formato de recolección de datos

www.bdigital.ula.ve


SIENO
 SISTEMA DE INFORMACION DE ENFERMEDADES DE NOTIFICACION OBLIGATORIA
 FICHA DE INVESTIGACION DE RESPIRATORIA AGUDA

ENFERMEDAD: RESPIRATORIA AGUDA
 DEFINICIÓN DE CASO: PERSONA QUE DESARROLLA SIGNOS Y SÍNTOMAS RESPIRATORIOS, ACOMPAÑADOS O NO DE FIEBRE Y COMPATIBLE CON ALGUNAS DE LAS ENTIDADES DIAGNÓSTICAS INCLUIDAS EN LOS CÓDIGOS J00 - J06 Y J20 - J22 DE LA CIE - 10

| | | | |
|---|--|---|--|
| 1. Número del Caso: | 2. Fecha de elaboración: | 3. Establecimiento: | 4. Parroquia: |
| 5. Municipio: | 6. Estado: | 7. Código: | 8. Fuente de Notificación: Público Privado Laboratorio Comunitario Búsqueda Activa Otros |
| 9. Primer Apellido: | 10. Segundo Apellido: | 11. Primer Nombre: | 12. Segundo Nombre: |
| 13. C.I. Pasaport | 14. Nacionalidad: | 15. Fecha de Nacimiento: | 16. Edad: 17. Sexo: M F |
| 18. Indígena SI NO Grupo étnico | 19. Nivel Educativo: I P S TM | 20. Años Aprobados: | 21. Situación Conyugal: S C U D Se V |
| 22. Profesión: | 23. Ocupación: | 24. Sitio de trabajo: | 25. Latitud Longitud |
| 26. Entidad de Residencia: | 27. Municipio de Residencia: | 28. Parroquia de Residencia: | 29. Localidad de Residencia: |
| 30. Urb./Sector/ Zona Industrial: | 31. Av./Carrera/ Calle/Esquina/Vereda: | 32. Casa/Edif./ Quinta/Galpón: | 33. Piso/ Planta/Local: |
| 34. Teléfono de Habitación (fijo): | 35. Teléfono Celular (móvil): | 36. Punto de Referencia | |
| 37. Nombre de la Madre y/o Representante: | | 38. Nombre del Padre y/o Representante: | |

Antecedentes Epidemiológicos:

39. Condición de sospecha en: Consultante NO SI Investigación de Brote NO SI Contacto NO SI

40. Lugar probable de exposición / Infección: Estado: Municipio: Parroquia: Sector:

41. Contacto de familiares o Vecinos con síntomas parecidos en los últimos 10 días

| Nombre y Apellidos | Vacunas | Nº DE DOSIS | Fecha de la última dosis (D/M/A) |
|--------------------|------------------------------|-------------|----------------------------------|
| 1 | Antiinfluenza | | |
| 2 | Antisarampión | | |
| 3 | Trivalente Viral | | |
| 4 | DPT | | |
| 5 | Antihaemophilus Influenzae B | | |
| 6 | Perilavaente | | |
| 7 | Antimeningococo | | |
| 8 | Neumococica | | |
| 9 | Hepilavaente | | |
| 10 | Vacuna 23 Valente | | |

42. Antecedentes de Vacunación

43 DATOS CLÍNICOS:

| Signos y Síntomas | SI | Fecha D/M/A: _ _ _ | Signos y Síntomas | SI | Fecha D/M/A: _ _ _ | Signos y Síntomas | SI | Fecha D/M/A: _ _ _ |
|-------------------|----|--------------------|-------------------|----|--------------------|-------------------|----|--------------------|
| Fiebre | | | Estridor | | | Malestar General | | |
| Escalofrío | | | Disfonía | | | Fatiga | | |
| Cefaleas | | | Tos Perruna | | | Astenia | | |
| Mialgias | | | Tos Productiva | | | Postración | | |
| Artralgias | | | Dolor Torácico | | | Conjuntivitis | | |
| Adenopalias | | | Taquipnea | | | Nauseas ó Vómitos | | |
| Congestión Nasal | | | Disnea/Tiraje | | | Diarreas | | |
| Rinorrea | | | Cianosis | | | Eritemas | | |
| Estornudo | | | Auscultación | | | Otros: | | |
| Garganta: Ardor | | | Roncus | | | Cuales: | | |
| Garganta: Dolor | | | Sibilantes | | | | | |
| Odinofagia | | | Crepitantes | | | | | |

Definitivo:

44. Clasificación final del caso: Confirmado Probable Sospechoso Descartado Inadecuadamente Investigado

45. Nombre y Apellido del Médico tratante: Función Teléfono Email

46. Nombre y apellido del responsable de la notificación:

47. Fecha de Declaración del caso: 48. Enfermera /o que declara el caso: 49. Establecimiento de Salud y teléfono:

50. Nombre y apellido Epidemiólogo/a Regional: Firma y fecha D/M/A:

Anexo 2. Denominador poblacional conocido confiable, ASIC Tovar

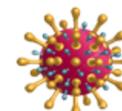
ASIC TOVAR

| 1.- MUNICIPIO ZEA | | |
|-------------------------------|--------------------|--------------------------|
| CAPITAL DEL MUNICIPIO: ZEA | | |
| PARROQUIAS | TOTAL DE POBLACIÓN | POBLACIÓN DISPENSARIZADA |
| A. CAÑO EL TIGRE | 3882 | 3780 |
| B. ZEA | 7280 | 4842 |
| TOTALES DE POBLACIONES | 11162 | 8622 |

| 2.- MUNICIPIO TOVAR | | |
|-------------------------------|--------------------|--------------------------|
| CAPITAL DEL MUNICIPIO: TOVAR | | |
| PARROQUIAS | TOTAL DE POBLACIÓN | POBLACIÓN DISPENSARIZADA |
| C. EL AMPARO. | 2724 | 2015 |
| D. TOVAR | 21229 | 18151 |
| E. EL LLANO | 19487 | 16280 |
| F. SAN FRANCISCO | 2611 | 1979 |
| TOTALES DE POBLACIONES | 46051 | 38425 |

| 3.- MUNICIPIO RIVAS DÁVILA | | |
|-----------------------------------|--------------------|--------------------------|
| CAPITAL DEL MUNICIPIO: BAILADORES | | |
| PARROQUIAS | TOTAL DE POBLACIÓN | POBLACIÓN DISPENSARIZADA |
| G. GERÓNIMO MALDONADO | 4745 | 3068 |
| H. RIVAS DÁVILA | 20113 | 16360 |
| TOTALES DE POBLACIONES | 24858 | 19428 |

| 3.- MUNICIPIO GUARAQUE | | |
|---------------------------------|--------------------|--------------------------|
| CAPITAL DEL MUNICIPIO: GUARAQUE | | |
| PARROQUIAS | TOTAL DE POBLACIÓN | POBLACIÓN DISPENSARIZADA |
| I. GUARAQUE | 4534 | 3803 |
| J. RIO NEGRO | 4740 | 3946 |
| K. MESA QUINTERO | 1598 | 1315 |
| TOTALES DE POBLACIONES | 10872 | 9064 |



| TOTALES DE POBLACIÓN EN EL ASIC TOVAR | |
|---------------------------------------|--------------------------|
| TOTAL DE POBLACIÓN | POBLACIÓN DISPENSARIZADA |
| 92943 | 75539 |

ASIC SANTA CRUZ DE MORA



| 1.- MUNICIPIO ANTONIO PINTO SALINAS | | |
|---|--------------------|--------------------------|
| CAPITAL DEL MUNICIPIO: SANTA CRUZ DE MORA | | |
| PARROQUIAS | TOTAL DE POBLACIÓN | POBLACIÓN DISPENSARIZADA |
| A. ANTONIO PINTO SALINAS | 21209 | 17714 |
| B. MESA BOLIVAR | 5017 | 4067 |
| C. MESA DE LAS PALMAS | 2889 | 2225 |
| TOTALES DE POBLACIONES | 29115 | 24006 |



Anexo 3. Representación esquemática del Flujo de pruebas, en paralelo, para el Descarte de infección por SARS-CoV-2, por Municipios. (* Son los pacientes descartados como COVID-19 por la PRAg-LFA y luego confirmados por PDA-CLIA).

