

Revisión

Rol del laboratorio clínico ante la epidemia del COVID-19: revisión de los métodos diagnósticos disponibles y sus limitaciones.

Dr. Mauricio Ramírez-Truque¹, Dr. Mauricio Herrera-Morice¹

¹División de Inmunología, Laboratorio Clínico, Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia. Caja Costarricense del Seguro Social. San José, Costa Rica.

Autores corresponsales:

Dr. Mauricio Herrera-Morice. División de Inmunología, Laboratorio Clínico, Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia. Caja Costarricense del Seguro Social.

Correo: mhmorice@yahoo.com

Resumen

El síndrome respiratorio agudo severo causado por el coronavirus – 2 (SARS-CoV-2), o también llamada su enfermedad COVID-19, es uno de los principales problemas de salud mundial actualmente. El virus conserva gran homología con otros virus de la familia de los betacoronavirus, que han causado brotes epidémicos en el pasado (SARS en el 2003 y MERS en el 2012), y su diagnóstico se centra en la detección del material genético viral en muestras respiratorias de personas sospechosas. Se deben tener en consideración, variables como la técnica en la toma de la muestra, el tipo de muestra, los días de evolución del cuadro, y otras variables preanalíticas; así como limitaciones intrínsecas del método, en la interpretación de los resultados, pues estas pruebas están sujetas a falsos negativos. Ante, este riesgo se puede apoyar en las metodologías serológicas disponibles para el apoyo en casos sospechosos con pruebas de RT-PCR repetidamente negativas; además de su utilidad en estudios epidemiológicos y de contagio en grupos de riesgo. El alto consumo mundial de las pruebas moleculares puede generar desabastecimiento, por lo que el país debe prepararse para contar con la mayor variedad posible de metodologías y plataformas para el diagnóstico viral, para continuar con las medidas de control de la pandemia y poder tomar nuevas decisiones basados en la mayor y mejor información disponible, respecto al comportamiento de la infección por este virus.

Palabras clave: SARS-CoV-2, COVID-19, métodos diagnósticos, RT-PCR, serología IgG e IgM

Abstract

The Severe Acute Respiratory Syndrome caused by the coronavirus 2 (SARS-CoV-2) or COVID-19 is one of the main health problems the world is facing right now. This virus is very similar to others from the betacoronavirus family which are known for being responsible of epidemic outbreaks in the past (SARS in 2003 and MERS in 2012). The diagnosis of COVID-19 is based on the detection of specific genetic material of this virus in respiratory samples of possible infected patients. The sampling technique of the health care workers, the type of sample selected, the day of the disease evolution on which the sample is taken, pre-analytical variables and the method limitations are important factors that can lead to a false negative result. The serological test can be used as a complementary test for the diagnosis in cases that the RT-PCR has repetitive negative results, for epidemiological studies and for testing of high-risk groups. The high demand of molecular tests all around the world can lead to shortage of this diagnostic tools, so the country needs to be prepared and have a

variety of methods and platforms for this viral testing so that the country can continue applying the correct prevention controls of this pandemic disease and take new decisions based on the best and precise information available of the virus behavior in our population.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, diagnostic methods, RT-PCR, IgG and IgM serology tests

Generalidades

El síndrome respiratorio agudo severo causado por el coronavirus 2 o SARS-CoV-2, es un cuadro clínico que se ha elevado a nivel de pandemia según la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el 2020, llamando a la enfermedad resultante COVID-19; que afecta actualmente a un gran número de personas en muchos países, incluyendo el nuestro. Los coronavirus poseen el genoma más grande de todos los virus ARN¹ y éste pertenece a la familia de los betacoronavirus. Esta familia contiene siete virus que pueden causar infecciones severas en los seres humanos: HCoV-229E, HCoV-HKU1, HCoV-NL63, HCoV-OC43, SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV-2. Son virus zoonóticos, de hebra simple de ARN envuelto. Los viriones son esféricos con espinas o espículas pronunciadas formadas de glicoproteínas, llamada proteína S, en la superficie de la envoltura. Además, de proteínas estructurales en donde se incluye la envoltura (proteína E), la matriz (proteína M), y la nucleocápside (proteína N).²⁻³

Las glicoproteínas de las espículas o “spikes” (S) del virus actúan como mediadores ante el receptor celular y como proteínas de fusión, por lo que reviste de gran importancia, ya que son las proteínas que permiten el ingreso del virus a la célula blanco. La proteína S es trimérica y posee subunidades S1 y S2, siendo S1 la que porta el dominio de unión al receptor (RBD *receptor binding domain*), que interacciona con la célula blanco uniéndose a un dominio de la enzima convertasa de la angiotensina II o ACE2.⁴ La proteína S y su interacción con la ACE2, lleva a una mayor concentración de angiotensina II que puede llevar a vasoconstricción local. La proteína S puede unirse a los receptores de las células pulmonares y de los vasos sanguíneos, que en casos severos puede llevar a consolidación

pulmonar y daño alveolar difuso que genera una membrana sobre ellos, lo que lleva a distrés respiratorio¹ y fibrosis.

El SARS-CoV-2 o nuevo CoV (nCoV) comparte una homología en el ARN con el SARS-CoV del 2003 del 80 %, y del 96 % con el coronavirus que circula en murciélagos BatCoV RaTG13⁴, del cual pudo haberse transmitido al ser humano. El virus responsable del SARS en el 2003 (SARS-CoV) fue detectado por primera vez en noviembre del 2002 en China y guarda grandes similitudes con el nCoV o SARS-CoV-2, responsable del brote iniciado igual en China, pero que se ha extendido a nivel mundial. Ambos virus comparten su lugar de origen geográfico y zoonótico, pues ambos se derivan de coronavirus circulantes en distintas especies de murciélagos. Comparten, además, su modo de propagación a través de gotas de saliva y contacto estrecho, pero guardan diferencias significativas en su periodo de latencia, que es mayor en el COVID-19 (3-7 días vs 1-4 días), así como en las poblaciones más susceptibles a padecer la enfermedad, pues durante el brote del 2003 se vieron afectados principalmente adultos jóvenes con una razón hombre/mujer cercana a 1; mientras que el nCoV parece afectar de forma más severa adultos mayores, y presenta una proporción de más de 2 hombres por cada mujer.¹ Adicionalmente, estos virus guardan relación con el agente causal del MERS (*Middle East Respiratory Syndrome*) que causó un brote en 2012 con una muy alta tasa de mortalidad (Xu, J. et al. 2020). Tanto el MERS-CoV como el SARS-CoV poseen una mayor tasa de mortalidad (cercana al 9 %), pero el SARS-CoV-2 ha tenido una mayor dispersión mundial.

La proteína S del virus es una región altamente conservada ya que es la proteína responsable

de la entrada a la célula hospedera del virus y su tasa de mutación es de suma importancia para establecer si las reinfecciones del COVID-19 son posibles. Actualmente, se cree que las reinfecciones con SARS-CoV-2 se deben a problemas de resultados falsos negativos en las pruebas moleculares de diagnóstico, ya que probablemente las personas que logren generar anticuerpos contra este coronavirus en particular les va a generar protección por largo tiempo⁵, y según la experiencia con los otros coronavirus humanos, en caso de reinfección, se daría en periodos mayores a un año y con presentaciones clínicas más leves.

La proteína S de los SARS-CoV y SARS-CoV-2 se diferencian únicamente en ocho aminoácidos.¹ En estudios celulares se ha demostrado que la proteína S del nCoV (2020) interacciona más eficientemente con el receptor ACE2, que la del CoV (2003), pero la de este último virus tiene una unión más fuerte y se asocia a niveles más aumentados de angiotensina II; lo que explica las diferencias observadas entre ambas enfermedades, siendo el COVID-19 más contagioso pero con una menor mortalidad.¹

Transmisión

Este virus se transmite de persona a persona por medio de tos, estornudos por medio de gotículas de saliva o aerosoles en la respiración, y por personas que entran en contacto con objetos contaminados con esas gotas de saliva. También, se ha detectado el virus en las heces de las personas infectadas, lo que podría indicar la posibilidad del contagio fecal-oral. Las personas infectadas pueden expulsar partículas virales en promedio por 20 días. Se replica eficientemente en las vías respiratorias superiores, haciendo que en individuos infectados se produzcan grandes cantidades de este virus, incluso antes del inicio de los síntomas, lo que favorece una mayor propagación de la infección. Existe evidencia también de transmisión del virus desde personas asintomáticas.²⁻⁶⁻⁷⁻⁸

Presentación Clínica

Las manifestaciones clínicas del COVID-19 son similares a las del SARS y varía desde

individuos asintomáticos, a personas con síntomas leves y pacientes con fallo respiratorio fulminante. Los cuadros clínicos son caracterizados por fiebre, mialgia, fatiga, tos seca y disnea, que en casos severos evoluciona a un cuadro de distrés respiratorio. Otros síntomas que se podrían presentar son rinorrea, dolor de garganta y diarrea.¹⁻⁹⁻¹⁰⁻⁶⁻⁸ La tos seca o la falta de aliento es el síntoma más comúnmente encontrado en los pacientes (82 % de los casos), seguido de fiebre (48 %) y dolor de garganta (30 %).¹¹

El COVID-19, en los casos más severos se presenta como un cuadro progresivo caracterizado por neumonía, distrés respiratorio con la consecuente disminución en la saturación de O₂ en la sangre, que requiere de ventilación mecánica. Las causas de muerte asociadas a esta enfermedad están relacionadas con falla respiratoria, shock o falla multiorgánica; principalmente asociado a personas de edad avanzada, pero se han documentado casos en adultos jóvenes, con enfermedades crónicas, diabetes, hepatitis B, inmunodeficiencias o uso de inmunosupresores.⁹⁻¹⁰⁻⁶⁻⁸ Otros factores asociados a mal pronóstico son el fumado crónico, hipertensión y males cardíacos.¹

Pruebas de Laboratorio

Alteraciones en pruebas de laboratorio de rutina muy inespecíficas, nos permiten evaluar la severidad de la enfermedad, el pronóstico y dar seguimiento a los tratamientos. Las más comúnmente encontradas en pacientes con un desarrollo desfavorable de la enfermedad son conteos aumentados de neutrófilos, plaquetas bajas, valores disminuidos de albúmina, aumentos en valores de enzimas hepáticas, creatinina y de marcadores inespecíficos de inflamación, como la PCR y e IL-6.¹²⁻⁶ La linfopenia se encuentra consistentemente en los casos severos.¹³

Diagnóstico

El diagnóstico es complejo, pues la sintomatología clínica se puede confundir con la influenza estacional y otros virus respiratorios que circulan normalmente en el invierno del hemisferio norte; por lo que el

diagnóstico específico requiere de técnicas moleculares basadas en la transcripción reversa del ARN viral y la reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR) (Xu, J. et al. 2020) La presencia de secuencias genéticas del virus en muestras humanas demuestran la presencia del virus en la persona infectada.¹² La detección del material genético en muestras biológicas respiratorias permite el diagnóstico de la infección por el virus, pero su rendimiento depende factores como la muestra seleccionada, la calidad de la misma (relacionada con la técnica de toma de la muestra), el momento en el ciclo de la infección (debe haber virus replicándose en el epitelio respiratorio en el momento de la toma) y de la carga viral o concentración de viriones en tracto respiratorio del paciente.

Toma de Muestra

La mayoría de las pruebas moleculares se hacen a partir de muestras del tracto respiratorio superior (TRS), pues es el sitio anatómico donde el virus se replica en mayor cantidad, siendo los hisopados nasofaríngeos la muestra más frecuente. Se podrían utilizar otras muestras del TRS como los aspirados nasofaríngeos, esputo y algunos investigadores sugieren el uso de muestras tomadas a primera hora de la mañana (antes de lavarse los dientes y tomar líquidos) de saliva de la orofaringe posterior, que posee la principal ventaja que es una muestra recolectada por el propio paciente y no expone al personal médico al riesgo de contaminación durante la toma.¹³ Para la detección del SARS-CoV-2, la muestra recomendada por la CDC (Centro de Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos, por sus siglas en inglés) sigue siendo el hisopado nasofaríngeo. La muestra debe ser tomada en los primeros días de síntomas con el fin de aumentar la sensibilidad.³

La toma de hisopados o aspirados nasofaríngeos para detección molecular del virus requiere de personal médico calificado, y el procedimiento puede inducir en el paciente tos y estornudos, generando aerosoles potencialmente cargados con el virus.¹³ La mortalidad del SARS (2013) fue

particularmente alta en personal hospitalario, por encima del 20 %, pero solo del 9,6 % en población general.¹ Actualmente, según informes de la OMS al día 8 de abril, la mortalidad por CoV-2 ronda el 3,4 % en población general y no es conocida aún en personal de salud, aunque en Costa Rica cerca de la cuarta parte de los casos son de este grupo ocupacional, según datos del Ministerio de Salud.

Conforme la infección avanza, se pueden considerar muestras del tracto respiratorio inferior, como el lavado bronqueoalveolar, particularmente en pacientes con manifestaciones severas y/o neumonía. Algunos autores recomiendan para aumentar la sensibilidad de las pruebas de detección moleculares, tomar una muestra del tracto respiratorio superior e inferior, simultáneamente. Como método alternativo, se podría repetir el hisopado nasofaríngeo después de un tiempo.³

También, se podría buscar material genético del virus en otro tipo de muestras como en sangre periférica¹⁴ pero se desconoce los plazos en que el virus produce viremias.

Limitaciones de los Métodos Moleculares

Los métodos moleculares están sujetos a resultados falsos negativos, que se pueden presentar por una mala toma de muestra, insuficiente cantidad de viriones o material genético del virus en la misma, por errores de laboratorio¹⁵ y por presencia de inhibidores del PCR en la muestra. Los falsos negativos producto de cantidad insuficiente de material genético pueden estar asociada con el curso clínico de la enfermedad y cargas virales bajas, pero esto es raro en casos sintomáticos, pues generalmente el paciente cursa con cantidades altas del virus en TRS, producto de la replicación del virus en ese epitelio. En estudios de contactos con personas asintomáticos, este factor debe ser considerado a la hora de la interpretación de los reportes.

La presencia de inhibidores se asocia en mayor medida con los materiales

seleccionados para la toma de muestra y el medio de transporte. Deben ser de materiales compatibles para el trabajo con PCR, pues pueden contener sustancias inhibitoras de la reacción de PCR. Hisopos de algodón pueden causar falsos negativos debido a que absorben células y viriones, que son de difícil liberación para la extracción del material, por lo que se recomiendan hisopos de dacron y rayon. Otras variables preanalíticas que influyen son el medio y la temperatura de transporte de la muestra, asociados al tiempo que transcurre entre la toma y el análisis.

Pero el factor más importante en la mayoría de los casos sintomáticos que influye para la aparición de falsos negativos es la toma de muestra. No importa la sensibilidad analítica y especificidad tenga un método de detección, si la técnica de toma de muestra fue defectuosa. Se debe garantizar una toma de suficientes células de la nasofaringe en el hisopo para que sean representativas del estado de infección del paciente.

Las pruebas diagnósticas para SARS-CoV-2 son escasas en número y las disponibles, no se distribuyen en forma equitativa, principalmente debido a las regulaciones de cada país y región. Este es uno de los motivos por el cuál, países como Corea del Sur puede realizar más pruebas en comparación con el resto del mundo, debido a que es uno de los principales fabricantes mundiales de reactivos para pruebas moleculares,¹⁴ seguido de naciones como Japón, Alemania, Reino Unido y Estados Unidos. En nuestro país, la cantidad de pruebas de RT-PCR que se pueden realizar no están afectadas ni por el número de profesionales en Microbiología capacitados para la realización de las pruebas, ni por la cantidad de plataformas disponibles (pues la totalidad de los Hospitales Nacionales y algunos de los Hospitales Regionales cuentan con plataformas compatibles), sino más bien con la cantidad de reactivos que podamos importar, que a su vez depende de la fabricación de los mismos en otros países, que primero se aseguran de tener cantidades suficientes para cubrir su demanda, antes de su exportación. Es de esperar, que en los

próximos meses, la cantidad de fabricantes y el volumen de pruebas fabricadas aumenten, con el objetivo claro de cubrir la elevada demanda actual. Al 1 de febrero, existían siete reactivos aprobados para RT-PCR ante la National Medical Products Administration del Gobierno Chino.¹

Debido a que el RT-PCR es el estándar de oro para confirmar la enfermedad COVID-19, los falsos negativos que se podrían presentar por este método, en particular en personas asintomáticas, podrían afectar el esfuerzo realizado para contener la epidemia a través de la detección de contactos. Por este motivo es de suma importancia, tratar de complementar esta prueba con otros exámenes que se tengan disponibles.¹⁵

Métodos Complementarios para la Detección del SARS-Cov-2

La detección temprana de las personas infectadas con el virus, es clave en estrategias de prevención de la transmisión basadas en contactos, ya que identificar las personas infectadas que poseen sintomatología leve o son asintomáticos, logra prevenir futuras infecciones y con ello, contener la enfermedad. Sin embargo, la RT-PCR no es la única prueba existente. La detección de anticuerpos contra antígenos de SARS-Co-2 se ha desarrollado como pruebas de diagnóstico auxiliar al RT-PCR.^{8- 14} Se basan en la detección de anticuerpos de isotipos IgG, IgM e IgA contra proteínas específicas del virus como las de las espículas (S) y de la nucleocápside (N), en muestras de suero y/o plasma de los pacientes y sus contactos. La toma de estas muestras es más simple y permite la toma de una mayor cantidad de las mismas al día. Además, posee un valor cerca de 30 veces menor que una prueba molecular y se aplica en plataformas diagnósticas de mayor rendimiento en términos de pruebas por día analizadas. Por último, la toma de estas muestras implica un riesgo menor de contagio para el personal clínico encargado, pues no se debe acceder al tracto respiratorio del paciente sospechoso.

Las proteínas S y N del SARS-CoV y SARS-CoV-2 guardan una homología estructural muy

alta, y se ha demostrado en estudios anteriores presencia de anticuerpos contra la proteína S y N en población china del brote del 2003.¹ Esto puede influenciar en resultados serológicos falsos positivos IgG en esa población, pero fuera de esa particularidad, estas proteínas guardan grandes diferencias con los otros coronavirus que circulan en el país (serotipos HCoV-229E, HCoV-HKU1, HCoV-NL63 y HCoV-OC43), y que se asocian únicamente a manifestaciones leves en tracto respiratorio superior, y en nuestro país se podría utilizar sin problemas la detección de estos anticuerpos como apoyo diagnóstico a la RT-PCR. La única excepción conocida hasta el momento es la proteína de la nucleocápside de la cepa HCoV-OC43 puede tener reacción cruzada con el SARS-CoV-2, pues comparte 38 % de homología.¹³

En la División de Inmunología del Laboratorio Clínico del Hospital R. A. Calderón Guardia se está procesando una compra de kits serológicos con el fin de contar con ellos a partir del mes de mayo para ser utilizados en paralelo con las pruebas moleculares, colaborando con la detección de resultados falsos negativos de las pruebas moleculares; y para el estudio de contagio en poblaciones de riesgo ocupacional o de riesgo aumentado, a través de estudios de seroconversión. Incluso, tendría utilidad en la identificación de donadores de plasma para la preparación del suero hiperinmune, que se está analizando actualmente como alternativa terapéutica para el tratamiento del COVID-19. Con esta herramienta se puede ampliar la cantidad de potenciales donadores, de únicamente los pacientes recuperados de la enfermedad (15 a 50% de los pacientes infectados) a todos aquellos que realizaron una seroconversión asintomática.

Pruebas Rápidas de Antígenos

Las pruebas rápidas de antígenos se han reportado como certeras, fáciles de realizar y rápidas, sin embargo, falta todavía tiempo para probar que esto sea correcto, ya que la experiencia previa con estas pruebas para otros agentes virales, les confiere menor

sensibilidad³ y periodos ventana más prolongados comparados con otras metodologías de inmunoensayos. Estas pruebas, en este momento no son recomendadas por la OMS.

Pruebas Serológicas

Las pruebas serológicas no se han utilizado aún de rutina debido a que la creación y certificación de estos exámenes toma más tiempo. Así mismo para que estas pruebas puedan confirmar que una persona estuvo en contacto con el virus, debe pasar un mayor tiempo comparado con las pruebas moleculares.³

Se encuentran títulos altos de anticuerpos IgG o IgM contra la proteína N y S (particularmente contra la RBD) a los 10 días posteriores a la aparición de los síntomas.¹³ Esto permite detectar a las personas que estuvieron en contacto con el virus y lograron desarrollar una respuesta inmune contra el mismo, siendo los anticuerpos específicos evidencia de ello, y así observar la tasa de contagio real de la enfermedad en una población. Esto es útil a la hora de definir y evaluar políticas de salud pública, que se adecúen a la etapa de la evolución de la enfermedad en dicha población. Estas pruebas también pueden ser utilizadas para evaluar los contactos de una persona confirmada con SARS-CoV-2, o inclusive pueden ayudar para evaluar el funcionamiento de las vacunas en los ensayos clínicos.¹⁴⁻⁵

Los títulos de anticuerpos no correlacionaron con la severidad de los casos,¹³ pero se ha encontrado en un estudio que pacientes que fallecieron por el SARS-CoV-2019, tuvieron respuesta de anticuerpos anti proteína S viral más pronta que los pacientes que se recuperaron. En modelos animales utilizando macacos, se encuentra que las IgG anti-S pueden estar vinculada con estímulos proinflamatorios exacerbados en el pulmón causando lesiones agudas, relacionados con los receptores Fc de los macrófagos.¹³

Otros Métodos Moleculares

Se están diseñando otro tipo de pruebas que usan la tecnología CRISPR. Esta tecnología está diseñada para detectar y editar genes. Utilizando este método, se podría encontrar una secuencia genética específica del virus y cortarla. Al realizar este corte, también se corta una molécula que logre dar una señal para advertir que se está encontrando material genético. La ventaja de utilizar esta técnica es que se podrían tener resultados en menos de 10 minutos con una especificidad muy alta.¹⁴

Situación Actual de Costa Rica

En las últimas semanas, la cantidad de casos ha comenzado a aumentar significativamente en todo el mundo, y esto representa una amenaza a la sostenibilidad de los sistemas de salud, pues deben dedicarse enormes recursos para la detección temprana de casos y prueba de casos definidos como posibles, y se deben de buscar formas eficientes de utilizar los recursos en la atención de la pandemia.¹¹

Según información del Ministerio de Salud al 8 de abril de 2020, nuestro país cuenta con 502 casos confirmados de 6 035 pruebas realizadas (8,3 % de positividad en las pruebas de RT-PCR), siendo esta tasa baja si se compara con otros países con sistemas de salud similares al nuestro, como con la experiencia inicial canadiense que encontró una tasa de positividad de la detección molecular del 28 % y una tasa de internamiento del 5 %.¹¹ La tasa de internamiento se encuentra en 4,5 % (23) y la tasa de letalidad en 0,6 % (2) que se encuentran dichosamente bajas también.

Los países en el mundo han restringido ciertas libertades de las personas y han afectado la economía para poder detener la pandemia del COVID-19. Actualmente, existen aproximadamente 3 billones de personas en cuarentena. Pruebas confiables de detección molecular y serología son necesarias de implementar rápidamente en los sistemas de salud para guiar los tratamientos antivirales, control epidemiológico de la infección y una eventual vacunación.¹³ Con la ayuda de las pruebas serológicas se podría saber, por

ejemplo, si grupos ocupacionales de alto riesgo como los trabajadores de salud, ya se enfrentaron al virus y ya tienen anticuerpos e inmunidad contra el mismo; presentando el trabajador un bajo riesgo de infección. Conforme avance la pandemia, se podría utilizar en la población general para que ésta vuelva a poder trabajar lo más pronto posible.⁵

Conclusión

Se cuenta con poca diversidad de tecnologías para detectar la enfermedad COVID-19, sin embargo, al ser una pandemia, la mayoría de países están comprando insumos médicos y pruebas de detección en grandes cantidades y los proveedores se están viendo superados por la demanda. Por este motivo, es importante valorar la diversificación de las pruebas de laboratorio y la población a la que se le aplicarán estas pruebas, pues a Costa Rica se le presentan retos muy grandes en el futuro inmediato en la prevención de nuevos contagios. El país debe apoyarse en todas las herramientas diagnósticas que nos permita el mercado, teniendo en cuenta las limitaciones, especificidad, sensibilidad analítica y clínica, del método así como las ventanas de tiempo oportunas para su realización.

Créditos

Ninguno a mencionar.

Conflictos de interés

Ninguno de los autores declara conflictos de interés.

Fuentes de financiamiento

Ninguna fuente de financiamiento a declarar.

Referencias

1. Xu J, Zhao S, Teng T, et al. Systematic comparison of two animal-to-human transmitted human coronaviruses: SARS-CoV-2 and SARS-CoV. *Viruses* 2020; 12(244).
2. Anderson K, Rambaut A, Lipkin I, Gary, H; Gary, R. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med* 2020;26:450-452
3. Loeffelholz M, Tang Y. Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections-the state of art. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9:747-756

4. Yan R, Zhang, Y, Li Y, et al. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science* 2020; 367:1444-1448
5. Petherick, A. Developing antibody tests for SARS-CoV-2. *The Lancet* 2020;395:1101-1102
6. Shazia J, Nick M, Graham C, et al. Diagnosis and Management of COVID-19 Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2020, Epub ahead of print doi: 10.1164/rccm.2020C1
7. Shereen, M; Siddique, R, Khan, S; Kazmi, A, Bashir, N. COVID-19 infection: Origin, Transmission, and Characteristics of human coronaviruses. *Journal of Advance Research*. 2020; 24:91-98
8. Yang, P., Wang, X. COVID-19: a new challenge for human beings. *Cellular and Molecular Immunology* 2020. Epub ahead of print doi.org/10.1038/s41423-020-0407-x
9. Heymann, D; Shindo, N. COVID-19: what is next for public health? *Lancet* 2020; 395:542-545
10. Verity, R; Okell, L; Dorigatti, I; Winskill, P; Whittaker, C; Imai, N. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet* 2020. Epub ahead of print: doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30243-7
11. Lin, M. Beliaevsky, A. Katz, K. et al. What can early Canadian experience screening for COVID-19 teach us about how to prepare for a pandemic? *Canadian Medical Association Journal* 2020. Epub ahead of print doi: 10.1503/cmaj.200305
12. Lippi, G; Plebani, M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020 Epub ahead of print doi.org/10.1515/cclm-2020-0198
13. Kai-Wang, K. Tak-Yin, O. Leung, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2020; Epub ahead of print doi: 10.1016/S1473-3099(20)30196-1
14. Subbaraman, N. Coronavirus tests: researchers chase new diagnostics to fight pandemic. *Nature briefing* 2020 Epub ahead of print doi:10.1038/d41586-020-00827-6
15. Li, D., Wang, D., Dong, J., et al. False-Negative Results of Real-Time Reverse-Transcriptase Polymerase Chain Reaction for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: Role of Deep-Learning-Based CT Diagnosis and Insights of Two cases. *Korean J Radiol*. 2020 Epub ahead of print doi.org/10.3348/kjr,2020,0146