

Validación secundaria y verificación del desempeño de la prueba serológica “VIDAS® SARS-COV-2 IgM(9COM)/IgG (9COG)”

Se realizó el análisis de exactitud y concordancia de la prueba serológica VIDAS® SARS-COV-2 IgM (9COM)/IgG (9COG), frente al estándar de referencia RT-PCR (“Diagnostic detection of 2019-nCoV by real-time RT-PCR Charité Virology, Berlin, Germany”), con seguimiento de los casos positivos (sintomáticos y asintomáticos) a los 7, 14 y 21 días posterior al inicio de síntomas o a la prueba positiva por RT-PCR. Lo anterior en un total de quinientas treinta y cinco (535) muestras que incluyeron: (i) Ciento diez (110) muestras de sueros negativos históricos, (ii) Ciento cinco (105) muestras de sueros negativos por RT-PCR, (iii) noventa (90) muestras de suero de pacientes asintomáticos con pruebas de RT-PCR positiva y (iv) doscientos treinta (230) muestras de suero de pacientes sintomáticos, incluyendo pacientes hospitalizados, con pruebas de RT-PCR positiva.

1. Principio de la prueba

VIDAS® SARS-COV-2 IgM(9COM)/IgG (9COG), es una prueba cualitativa automatizada para usar con la familia de instrumentos VIDAS®, para la detección de inmunoglobulina M/G específica del SARS-CoV-2 en suero o plasma humanos (heparina de litio) con la técnica ELFA (Enzyme Linked Fluorescent Assay, ensayo de fluorescencia ligado a enzima).

El principio de la determinación combina un método inmunoenzimático de tipo sándwich en dos etapas con una detección final por fluorescencia (ELFA). El SPR (Solid Phase Receptacle, o recipiente de fase sólida) funciona como fase sólida y dispositivo de pipeteo a la vez. Los cartuchos contienen los reactivos listos para usar. El medio de reacción es expulsado y aspirado cíclicamente hacia dentro y fuera del dispositivo SPR varias veces. Posterior al paso de dilución de la muestra, el antígeno del SARS-CoV-2 recombinante recubierto en el interior de la pared del cono SPR captura la IgM/IgG del SARS-CoV-2.

En el segundo paso, los anticuerpos anti-IgM/anti-IgG humanos marcados con fosfatasa alcalina detectan de forma específica la IgG. En la etapa de detección final, el sustrato (4-metil-umbeliferil fosfato) es aspirado/expulsado sucesivamente en el dispositivo SPR. La enzima del conjugado cataliza la reacción de hidrólisis de este sustrato en un producto fluorescente (4-metil-umbeliferona) cuya fluorescencia se mide a 450 nm. La intensidad de la señal de fluorescencia es directamente proporcional al nivel de anticuerpos presentes en la muestra. Al finalizar la determinación, el sistema calcula automáticamente los resultados conforme al estándar S1 guardado en la memoria, y con ello se obtiene un valor en la prueba.

Los resultados se expresan como el valor de la prueba (i), calculado por la relación de los valores de RFV (valor de fluorescencia relativo) de la muestra y RFV estándar. La interpretación se realiza de acuerdo con la Tabla 1:

Tabla 1. Valor de la prueba (i) para interpretación de resultados VIDAS® SARS-COV-2 IgM (9COM) y VIDAS® SARS-COV-2 IgG (9COG).

Resultado numérico	Resultado	Interpretación
Índice (i) < 1.0	Negativo	Negativo para anticuerpos IgM/IgG antiSARSCoV2
Índice (i) ≥ 1.0	Positivo	Positivo para anticuerpos IgM/IgG antiSARSCoV2

2. Procedimiento de la prueba

El procesamiento de las pruebas para la presente validación se realizó en las instalaciones del Instituto Nacional de Salud entre los días 09 y 19 octubre de 2020, por personal capacitado en el uso del equipo VIDAS PC, en compañía de un observador, de acuerdo con lo indicado por el

inserto de la prueba y el manual de uso del analizador en mención y teniendo en cuenta los siguientes aspectos:

2.1 Reactivos: desde la recepción y hasta su uso, los estuches de reactivo se almacenaron en las siguientes condiciones controladas:

Tabla 2. Condiciones de almacenamiento de reactivos

Reactivo	Lote	Fecha de vencimiento aaaa/mm/dd	Condición de almacenamiento
Vidas® 9COM	1008156000	2021-06-18	2 a 8°C
Vidas® 9COG	1008166620	2021-06-26	

2.2 Muestras: para la evaluación se seleccionaron 535 sueros del biobanco COVIDCOL, almacenados en congelación a - 80°C. Para su procesamiento estos sueros se descongelaron paulatinamente transfiriéndolos de - 80°C a - 20 °C y de aquí a refrigeración entre 2 a 8 °C, por último, se centrifugaron a 3500 RPM durante 10 minutos antes del procesamiento.

2.3 Analizador: con el fin de poner a punto el equipo Vidas PC para la validación, el día 2020-09-28 el proveedor llevó a cabo la instalación del equipo. Por otra parte, tanto para el ejercicio de precisión como para el procesamiento de las muestras, el operador del instrumento ejecutó a satisfacción, los mantenimientos necesarios para el adecuado funcionamiento del equipo.

2.4 Precisión: se realiza ejercicio con los dos niveles de control del reactivo, procesando 5 réplicas de cada uno, durante cinco días, utilizando el mismo lote de control y de reactivo, así como el mismo instrumento. Se obtiene la siguiente información a partir de un análisis de varianza (ANOVA):

Tabla 3. Resultados de pruebas de precisión VIDAS® SARS-COV-2 IgM (9COM).

Muestra	n	Media (Indice i)	Intraserial		Intralaboratorio	
			D.E. (Indice i)	C.V. (%)	D.E. (Indice i)	C.V. (%)
Control Positivo	25	3,601	0,13217	3,670	0,15673	4,352
Control Negativo	25	0,0024	0,00424	No aplica	0,00438	No aplica

Tabla 4. Resultados de pruebas de precisión VIDAS® SARS-COV-2 IgG (9COG).

Muestra	n	Media (Indice i)	Intraserial		Intralaboratorio	
			D.E. (Indice i)	C.V. (%)	D.E. (Indice i)	C.V. (%)
Control Positivo	25	3,312	0,08833	2,667	0,15477	4,673
Control Negativo	25	0,0208	0,00283	13,598	0,00276	13,254

2.5 Procedimiento: para el procesamiento de las muestras y del ejercicio de precisión, se llevaron a cabo las siguientes actividades generales, teniendo en cuenta que, por tratarse de un procedimiento automatizado, posterior al acondicionamiento de los controles y muestras, su servida y programación en el analizador, el operador no interviene en su procesamiento, hasta la revisión de los resultados obtenidos o en caso de ser necesario la evaluación y solución de alertas:

- Calibración del lote de reactivo a utilizar obteniendo resultados satisfactorios.
- Procesamiento de los dos controles de la prueba, para cada uno de los estuches de reactivo a utilizar, obteniendo resultados dentro de los rangos esperados.
- Dispensación con micropipeta de 100 uL de cada una de las muestras y programación en el equipo con el número consecutivo asignado, corroborando su adecuada identificación, inicio de la ejecución automatizada de la prueba.
- Los resultados obtenidos para la totalidad de las muestras y reportados por el procesador se extrajeron del analizador en archivo Excel® y la información se registró en una base de datos específica para la validación de la prueba en medio magnético.

3. Análisis de los grupos de estudio para la IgM.

De un total de 425 muestras evaluadas con RT-PCR (320 positivas y 105 negativas), 204 muestras fueron positivas para anticuerpos IgM contra SARS-CoV-2 con la prueba serológica VIDAS® SARS-COV-2 IgM (9COM) y 221 muestras fueron clasificadas como negativas. Se excluyen los negativos históricos (Tabla 5).

Tabla 5. Clasificación diagnóstica de los grupos en estudio para la prueba serológica VIDAS® SARS-COV-2 IgM (9COM).

Grupos	RT-PCR n=425	Prueba Serológica		Total
		Positiva	Negativa	
Negativos históricos*	N/A	3	107	110
Negativos COVID-19 confirmado con RT-PCR	105	2	103	105
Asintomáticos RT-PCR Positivos	90	37	53	90
Sintomáticos RT-PCR Positivos	230	165	65	230
Total	425	207	328	535

*Negativo histórico: Sueros de personas tomados entre 2017-2018, para uso en vigilancia en salud pública u otro fin, con autorización para otro tipo de análisis por consentimiento informado.

La validez de criterio divergente, al realizar evaluación con los sueros históricos de antes de la pandemia, fue calculada en 97,2% (IC95% 92,3 – 99,1%).

De acuerdo con la fecha de inicio de síntomas el grupo de pacientes sintomáticos con RT-PCR positiva (n=230), fue dividido en dos grupos para el análisis, considerando la fecha de inicio de síntomas: i) menor de 14 días y ii) de 14 días o más. Del total de sintomáticos 165 muestras fueron clasificadas por la prueba serológica como positivas y 65 como negativas (Tabla 6).

Tabla 6. Clasificación diagnóstica del grupo de sintomáticos para la prueba serológica VIDAS® SARS-COV-2 IgM (9COM).

Sintomáticos RT-PCR Positivos	Prueba Serológica		Total
	Positiva	Negativa	
Menor de 14 días de inicio de síntomas	24	30	54
14 días o mas de inicio de síntomas	141	35	176
Total	165	65	230

4. Análisis de los grupos de estudio para la IgG

De un total de 425 muestras evaluadas con RT-PCR (320 positivas y 105 negativas), 241 muestras fueron positivas para anticuerpos IgG contra SARS-CoV-2 con la prueba serológica VIDAS® SARS-COV-2 IgG (9COG) y 184 muestras fueron clasificadas como negativas. Se excluyen los negativos históricos (Tabla 7).

Tabla 7. Clasificación diagnóstica de los grupos en estudio para la prueba serológica VIDAS® SARS-COV-2 IgG (9COG).

Grupos	RT-PCR n=425	Prueba Serológica		Total
		Positiva	Negativa	
Negativos históricos*	N/A	0	110	110
Negativos COVID-19 confirmado con RT-PCR	105	1	104	105
Asintomáticos RT-PCR Positivos	90	59	31	90
Sintomáticos RT-PCR Positivos	230	181	49	230
Total	425	241	294	535

*Negativo histórico: Sueros de personas tomados entre 2017-2018, para uso en vigilancia en salud pública u otro fin, con autorización para otro tipo de análisis por consentimiento informado.

La validez de criterio divergente, al realizar evaluación con los sueros históricos de antes de la pandemia, fue calculada en 100% (IC95% 96,6– 100%).

De acuerdo con la fecha de inicio de síntomas el grupo de pacientes sintomáticos con RT-PCR positiva (n=230), fue dividido en dos grupos para el análisis, considerando la fecha de inicio de síntomas: i) menor de 14 días y ii) de 14 días o más. Del total de sintomáticos 181 muestras fueron clasificadas por la prueba serológica como positivas y 49 como negativas (Tabla 8).

Tabla 8. Clasificación diagnóstica del grupo de sintomáticos para la prueba serológica VIDAS® SARS-COV-2 IgG (9COG).

Sintomáticos RT-PCR Positivos	Prueba Serológica		Total
	Positiva	Negativa	
Menor de 14 días de inicio de síntomas	19	35	54
14 días o más de inicio de síntomas	162	14	176
Total	181	49	230

A partir del análisis se obtuvieron los siguientes datos de exactitud:

Tabla 9. Resultados de exactitud diagnóstica y concordancia de la prueba serológica VIDAS® SARS-COV-2 IgM (9COM) y VIDAS® SARS-COV-2 IgG (9COG). Utilidad y recomendaciones para su uso de acuerdo con escenarios de aplicación de la prueba.

Escenarios	Descripción	N		Sen	Esp	Exactitud	LR+	LR-	Kappa	Recomendación	Utilidad para escenario
Escenario 1	Población sintomática y asintomática independientemente del inicio de síntomas o exposición con negativos históricos	430	IgM	63.13% (57.7 - 68.2)	97.27% (92.3-99.1)	71.86%	23.15	0.38	0.45	La prueba presenta una alta especificidad para descartar la presencia de anticuerpos IgM e IgG, cuando inmunoglobulinas anti-SARS-CoV-2 no están presentes en suero, sin embargo, su capacidad de detectar casos (Sensibilidad) cuando no se tiene claridad sobre el inicio de síntomas ni de la exposición es moderada para IgM e IgG.	No es útil*
			IgG	75.% (70 - 79.4)	100.% - (96.6-100)	81.4%	NA	0.25	0.61		
Escenario 1a	Prueba aplicada a población sintomática y asintomática independientemente del inicio de síntomas o exposición (PCR)	425	IgM	63.13% (57.7- 68.2)	98.1% (93.3 - 99.5)	71.76%	33.14	0.38	0.45	La prueba presenta una alta especificidad para descartar la presencia de anticuerpos IgM e IgG, cuando inmunoglobulinas anti-SARS-CoV-2 no están presentes en suero, sin embargo, su capacidad de detectar casos (Sensibilidad) cuando no se tiene claridad sobre el inicio de síntomas ni de la exposición es moderada para IgM e IgG.	No es útil*
			IgG	75.% (70- 79.4)	99.05% (94.8 - 99.8)	80.94%	78.75	0.25	0.59		
Escenario 2	Prueba aplicada a población sintomática independientemente del inicio de síntomas o exposición	335	IgM	71.74% (65.6, 77.2)	98.1% (93.3-99.5)	80%	37.66	0.29	0.6	La prueba presenta una alta especificidad para descartar la presencia de anticuerpos IgM, cuando inmunoglobulinas anti-SARS-CoV-2 no están presentes en suero, sin embargo, su capacidad de detectar casos (Sensibilidad) cuando no se tiene claridad sobre el inicio de síntomas es moderada para IgM e IgG.	No es útil*
			IgG	78.7% - (72.9- 83.5)	99.05% (94.8, 99.8)	85.07%	82.63	0.22	0.69		
Escenario 2.a	Prueba aplicada a población sintomática (menos de 14 días de inicio síntomas)	159	IgM	44.4% (32 - 57.6)	98.1% (93.3-99.5)	79.87%	23.33	0.57	0.49	La prueba presenta una alta especificidad para descartar la presencia de anticuerpos IgM e IgG, cuando inmunoglobulinas anti-SARS-CoV-2 no están presentes en suero, sin embargo, su capacidad de detectar casos (Sensibilidad) cuando no se tiene claridad sobre el inicio de síntomas es baja para IgM y muy baja IgG.	No es útil*
			IgG	35.2% (23.8 - 48.5)	99.05% (94.8-99.8)	77.36%	36.94	0.65	0.4		
Escenario 2.b:	Prueba aplicada a población sintomática (más de 14 días de inicio síntomas)	281	IgM	80.1% - (73.6 - 85.3)	98.1% (93.3- 99.5)	86.83%	42.06	0.2	0.74	La prueba presenta una alta especificidad para descartar la presencia de anticuerpos IgM e IgG, cuando inmunoglobulinas anti-SARS-CoV-2 no están presentes en suero. La capacidad de detectar casos (Sensibilidad) con fecha de inicio de síntomas superior a 14 días es alta para IgM y para IgG.	Es útil **
			IgG	92.05% - (87.1 - 95.2)	99.05% (94.8, 99.83)	94.66%	96.65	0.08	0.89		
Escenario 3	Prueba aplicada a población asintomática independiente del tiempo de exposición (post-infección)	195	IgM	41.11% (31.5-51.4)	98.1% (93.3, 99.5)	71.79%	21.58	0.6	0.41	La prueba presenta una alta especificidad para descartar la presencia de anticuerpos IgM, cuando inmunoglobulinas anti-SARS-CoV-2 no están presentes en suero. La capacidad de detectar casos (Sensibilidad) cuando no se tiene claridad sobre la exposición o momento de infección es baja para IgM y moderada para IgG.	No es útil*
			IgG	65.56% - (55.28, 74.55)	99.05% - (94.8, 99.83)	83.59%	68.63	0.35	0.66		
Escenario 4	Prueba aplicada a población con antecedente de hospitalización	151	IgM	100.% (92.3, 100)	98.1% (93.32, 99.5)	98.68%	52.5	0	0.97	La prueba presenta una alta especificidad para descartar la presencia de anticuerpos IgM e IgG, cuando inmunoglobulinas anti-SARS-CoV-2 no están presentes en suero. La capacidad de detectar casos (Sensibilidad) en sujetos con antecedente de hospitalización es alta para IgM e IgG.	Es útil***
			IgG	100.% (92.3, 100)	99.05% - (94.8, 99.8)	99.34%	105	0.0	0.98		
LR+: Razón de verosimilitud positiva				Sen: Sensibilidad, Esp: Especificidad, *Probable no circulación de anticuerpos en sangre. Coincide con la literatura sobre generación de anticuerpos posterior al día 9, con mejor rendimiento después del día 14; **Probable circulación de anticuerpos en sangre, por lo que su detección es recomendable. *** Para la determinación de este escenario se tomaron las muestras de pacientes recuperados que hacen parte del estudio multicéntrico de casos de infección por el nuevo coronavirus (SARS-CoV-2) que requieren ingreso hospitalario o en unidades de cuidado crítico en Colombia. "CORHUCO".							
LR-: Razón de verosimilitud Negativa											

En este informe se presentan los resultados de validez y concordancia (con la RT-PCR) de la prueba serológica “VIDAS® SARS-COV-2 IgM(9COM)/IgG (9COG)

La prueba en mención demostró:

1. Alta especificidad con sueros negativos con RT-PCR y con sueros negativos históricos presentando con estos últimos validez de criterio de 92,3% para IgM y 100% para IgG.
2. La prueba presentó un mejor desempeño cuando es utilizada en población sintomática (más de 14 días de inicio síntomas) y en población con antecedente de hospitalización, en estos los valores de IgG son de 92,1% y 100% respectivamente (Escenario 2b y 4)
3. Una sensibilidad moderada de 78,7% para IgG, cuando la prueba se usa en la caracterización de pacientes sintomáticos, independientemente del inicio de síntomas o de exposición (Escenario 2).
4. La concordancia de la prueba en estudio frente al estándar de referencia en seguimiento de pacientes hasta el día 21 posterior a inicio de síntomas y RT-PCR positiva, medida como kappa, fue muy buena específicamente para IgG en los escenarios 2b y 4, escenarios de pacientes sintomáticos con más 14 días desde el inicio de la infección.

5. Discusión

La aplicación de pruebas complementarias a las pruebas moleculares RT-PCR para uso poblacional, es recomendada para separar individuos ya expuestos a la infección que han tenido presentaciones asintomáticas o leves, para considerarlos como no susceptibles y priorizar su retorno a actividades laborales en comunidad, que pueden ser consideradas de alto riesgo para adquirir la infección por el contacto repetido con otras personas (1); sin embargo deben mantener las medidas de bioseguridad, ya que no se descarta el riesgo de reinfección (2). Por lo anterior, la detección de anticuerpos en este grupo poblacional es crítica, en el marco de la vigilancia epidemiológica de esta pandemia y más ahora en la introducción de las vacunas.

Las pruebas serológicas permiten la identificación de anticuerpos específicos contra antígenos del virus, generados a partir de la respuesta inmunológica del individuo, las proteínas estructurales de nucleocápside (N) y la proteína de espiga (S) son las más frecuentes empleadas en estas metodologías por su papel inmunogénico. Siendo

útiles para evaluar la seroprevalencia de enfermedades infecciosas de manera retrospectiva tras las fases epidémicas iniciales (1-4). Esto se confirma con los hallazgos de estudios de validación, en los que se demuestra que es posible lograr una adecuada clasificación de sujetos sintomáticos por COVID-19, pero se insiste en los tiempos desde la exposición (post-infección) o inicio de síntomas, para que el desempeño de la prueba sea adecuado.

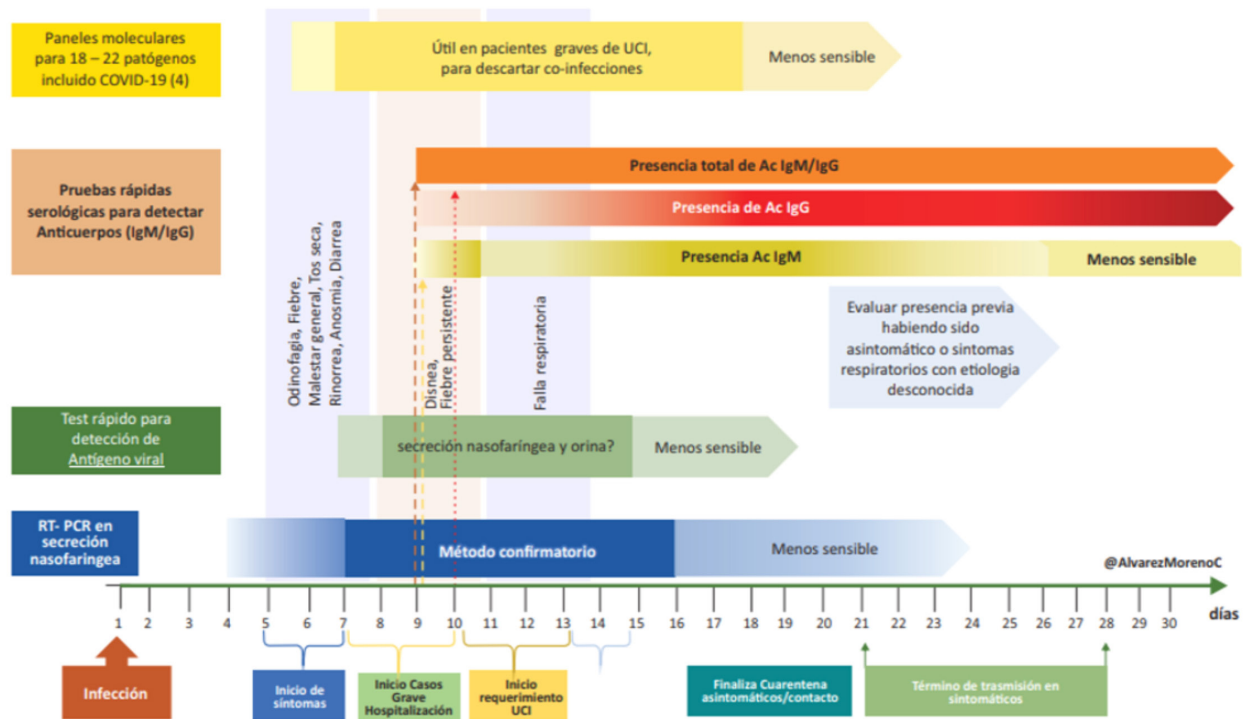
Recientemente se ha publicado en la literatura el comportamiento de la generación de anticuerpos para SARS CoV-2 considerando los datos disponibles hasta hoy (ver figura 1). A partir del mismo, se puede concluir que la presencia total de IgM e IgG en sangre ocurre a partir del día 9 después del inicio de síntomas o de iniciada la infección, sin embargo, hay poca información sobre el mantenimiento de los niveles de inmunoglobulinas en el tiempo.

Aunque un método analítico representado en una prueba o test de laboratorio haya sido normalizado previamente, es necesario confirmar si funciona adecuada-

mente, antes de proceder a su uso rutinario. A este procedimiento mediante el cual se evalúa el desempeño del método para demostrar que cumple con los requisitos para el uso previsto (establecido como resultado de la validación, en este caso, la ELFA para identificar anticuerpos IgG, e IgM específicos para proteínas de SARS-CoV-2 se le denomina verificación o validación secundaria. Cuando se trata de procedimientos cualitativos o de pruebas subjetivas (relacionadas con las capacidades o adiestramiento del observador), se deben incorporar a los procesos de verificación, controles positivos y negativos, siempre que sea posible. La validación además se hace necesaria cuando se busca demostrar equivalencia de los resultados obtenidos por dos métodos (por ejemplo, contrastar la inmunocromatografía con el ELISA o con la quimioluminiscencia). Dado que títulos mayores de anticuerpos, así como una mayor seroconversión son detectados en la mayoría de los individuos con COVID-19 sintomáticos, los sueros controles positi-

vos deben ser colectados de individuos hospitalizados con cuadros graves o críticos de COVID-19 e incluir en la verificación pacientes ambulatorios COVID-19 con síntomas leves y moderados (5). Esta tendencia pudiera ser mejor aprovechada si se tiene en cuenta un adecuado uso de las pruebas serológicas, las cuales deben usarse preferiblemente después 14 días de inicio de síntomas cuando ya se haya dado biológicamente la aparición de los anticuerpos, lo que ayudaría mucho como estrategia para identificar posibles portadores infecciosos asintomáticos. En estudios se han reportado que sólo uno de cinco individuos positivos para SARS-CoV-2, identificados por RT-PCR logró una seroconversión. Esta situación puede deberse a que la carga viral en asintomáticos es menor que la reportada en pacientes COVID-19 grave a crítico, carga viral (carga antigénica) que puede ser la responsable de la respuesta inmune, representada en anticuerpos detectables o en una escasa o nula seroconversión, respectivamente (6).

Figura 1. Historia Viral e inmunológica de la infección SARS-CoV-2/COVID-19



Fuente: Consenso colombino de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en establecimientos de atención en salud. Recomendaciones basadas en consenso de expertos e informadas en evidencia.

6. Conclusiones y recomendaciones

1. La prueba en estudio demostró ser específica frente a muestras RT-PCR negativas y muestras negativas históricas.
2. La utilidad de la prueba como apoyo diagnóstico, mejora en pacientes sintomáticos con más de 14 días de inicio de síntomas y en pacientes con antecedente de hospitalización. No es útil en los pacientes asintomáticos o sintomáticos que tengan 14 días o menos desde el inicio de síntomas o desde el contacto cercano con casos confirmados de SARS CoV2-COVID-19, dado el riesgo de falsos negativos. Se recomienda usar en combinación con pruebas de RT-PCR.
3. Otros escenarios específicos con sus resultados y recomendación respectiva, se encuentran detallados en la tabla 9.

7. Referencias

1. Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-COV-2/COVID-19 en establecimientos de atención de la salud. Disponible en <https://www.revistainfectio.org/index.php/infectio/article/view/853/905>
2. Kontou PI, Braliou GG, Dimou NL, Nikolopoulos G, Bagos PG. Antibody Tests in Detecting SARS-CoV-2 Infection: A Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(5):319. Published 2020 May 19. doi:10.3390/diagnostics10050319.
3. Long Q, Deng H, Chen J, Hu J, Liu B, Liao P, et al. Antibody responses to SARSCoV-2 in COVID-19 patients: the perspective application of serological tests in clinical practice. *medRxiv*. 2020 Mar 20;2020.03.18.20038018.
4. Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang D, Yang F, et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 21.
5. Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Spijker R, Taylor-Phillips S, Adriano A, Beese S, Dretzke J, Ferrante di Ruffano L, Harris IM, Price MJ, Dittrich S, Emperador D, Hooft L, Leeflang MMG, Van den Bruel A. Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 6. Art. No.: CD013652. DOI: 10.1002/14651858.CD013652.
6. Yongchen Z, Shen H, Wang X, et al. Different longitudinal patterns of nucleic acid and serology testing results based on disease severity of COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect*. 2020;1-14.

Autores

Marcela Mercado Reyes. Bacterióloga, MS Epidemiología Clínica. Directora de Investigación en Salud Pública (E) Instituto Nacional de Salud.

Vivian Vanesa Rubio. Bacterióloga y laboratorista clínico. MSc en Ciencias. Grupo de Micobacterias. Subdirección de Investigación Científica y Tecnológica del Instituto Nacional de Salud.

Andrea Herrera Hernández, Bacterióloga, Especialista en Hematología y Banco de Sangre. Grupo Banco de Sangre. Subdirección red nacional de trasplantes y bancos de sangre. Dirección de Redes en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud.

Pruebas realizadas por:

Andrea Herrera Hernández, Bacterióloga, Especialista en Hematología y Banco de Sangre. Grupo Banco de Sangre. Subdirección red nacional de trasplantes y bancos de sangre. Dirección de Redes en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud.

Lyda Muñoz Galindo, Bacterióloga y laboratorista clínico. Especialista en Epidemiología. Grupo de Parasitología. Subdirección de Investigación Científica y Tecnológica del Instituto Nacional de Salud

La veracidad de este documento está certificado con el siguiente enlace del código QR:

