



INFORME VERIFICACIÓN DE DESEMPEÑO ENSAYO MOLECULAR PARA DETECCIÓN DE ARN DEL VIRUS SARS-CoV-2 EN EL SISTEMA BD MAX®

LABORATORIO DE SALUD PÚBLICA DEPARTAMENTAL DEL VALLE DEL CAUCA JUNIO 2020

El presente documento detalla el proceso de verificación de la prueba **VIASURE SARS CoV-2** realizado en el Laboratorio de Salud Pública Departamental del Valle en el Sistema BD MAX®.

1. INTRODUCCIÓN

El Ministerio de Salud y Protección Social en Colombia en el mes de abril emitió el documento **“Lineamientos para el uso de pruebas diagnósticas de laboratorio durante la pandemia del SARS-CoV-2 (COVID-19) en Colombia”** según el cual las pruebas de biología molecular aprobadas para la detección de ARN del virus SARS-CoV-2 son pruebas de PCR en tiempo real. Existen varios protocolos de PCR en tiempo real, desde el primero reportado (Corman, 2020) por el Instituto de Virología de **Charité (Berlín, Alemania)** hasta las estandarizadas en Tailandia, Japón, China, Corea, y el diseñado por los **CDC** (por sus siglas en inglés Centers for Diseases Control) de EE. UU. (US HHS, 2020). Estas pruebas han demostrado alta sensibilidad y especificidad, no han mostrado reactividad cruzada con otros coronavirus ni otros virus respiratorios estacionales; además pueden ser usadas en cualquier contexto. (1)

La plataforma BD MAX® permite realizar pruebas de PCR en tiempo real para la detección de ARN del virus SARS-CoV-2 **bajo el protocolo del CDC**, por lo tanto, está amparada por el documento del Ministerio de Salud y Protección Social mencionado en el párrafo anterior. Es una plataforma de última generación que permite la **AUTOMATIZACIÓN TOTAL** de las pruebas de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) en tiempo real, incluyendo la lisis celular, extracción de ácidos nucleicos, amplificación y detección.



1.1 VIASURE SARS-CoV-2 S gene Real Time PCR Detection Kit

1.1.1 Generalidades

VIASURE SARS-CoV-2 **S gene** Real Time PCR Detection Kit by CerTest, es una prueba fabricada en España, con certificación CE-Mark (IVD) y se encuentra dentro de las pruebas que han sido avaladas por el Fondo de Innovación en Nuevas Tecnologías (FIND), en cooperación con la Organización Mundial de la Salud (OMS). Utiliza el protocolo de CDC de Japón y detecta una región diana conservada del **gen S-Spike**. De acuerdo con los estudios de mutaciones del virus, se ha logrado determinar que ésta es una de las regiones más conservadas. (2,3)

Durante la realización de la prueba tanto el **proceso de extracción** como el de **amplificación** contienen un **control interno** para verificar el desempeño esperado. (4,5)

1.1.2 Principios del procedimiento

Se utiliza una combinación de reactivos líticos y de extracción para realizar la lisis celular y la extracción de ADN / ARN. Los ácidos nucleicos liberados se capturan en perlas de afinidad magnética. Las perlas, junto con los ácidos nucleicos unidos, se lavan y los ácidos nucleicos se eluyen mediante una combinación de variación de calor y pH. El tampón de neutralización se utiliza para rehidratar cebadores y sondas. Se agrega el TNA eluido a los cebadores y sondas

rehidratados, se mezcla y se transfiere a la mezcla maestra para rehidratación. Después de la reconstitución, el sistema BD MAX[®] dispensa un volumen fijo de solución lista para RT-PCR que contiene ácidos nucleicos extraídos en el cartucho de PCR. El sistema sella las micro válvulas en el cartucho antes de iniciar la PCR para contener la mezcla de amplificación y así evitar la evaporación y la contaminación.

Las dianas de ADNc amplificadas (**región diana conservada del gen S-Spike**) se detectan utilizando sondas de hidrólisis (TaqMan[®]), marcadas en un extremo con un colorante fluorescente indicador (fluoróforo), y en el otro extremo, con un inhibidor. Las sondas etiquetadas con diferentes fluoróforos se utilizan para detectar los analitos objetivo en diferentes canales ópticos del sistema BD MAX. Cuando las sondas están en su estado nativo, la fluorescencia del fluoróforo se apaga debido a su proximidad al inhibidor. Sin embargo, en presencia de ADNc diana, las sondas se hibridan con sus secuencias complementarias y se hidrolizan por la actividad exonucleasa 5'-3' de la ARN polimerasa, que sintetiza la cadena naciente. Como resultado, los fluoróforos se separan de las moléculas de desactivación y se emite fluorescencia. La cantidad de fluorescencia detectada en los canales ópticos es directamente proporcional a la cantidad de la sonda correspondiente que se hidroliza. El sistema BD MAX[®] monitorea estas señales en cada ciclo de la PCR e interpreta los datos al final de la reacción para proporcionar resultados de prueba cualitativos para cada analito.



VIASURE SARS-CoV-2 S gene Real Time PCR Detection Kit contiene en cada pocillo todos los componentes necesarios para llevar a cabo la PCR en tiempo real (cebadores/sondas específicas, dNTPS, tampón, polimerasa) en formato estabilizado, así como, un control interno para descartar la inhibición de la actividad polimerasa. Tras la amplificación, SARS-CoV-2 se detecta en el canal 475/520 y el control interno (CI) se detecta en el canal 530/565. (5)

1.1.3 Interpretación de los resultados

El análisis de los datos se realiza con el software del sistema BD MAX™, el cual proporciona los valores de Ct y muestra las curvas de amplificación para cada uno de los canales de detección de cada muestra que se analiza de la siguiente manera:

- Un valor de Ct de -1 indica que no ha habido proceso de amplificación.
- Cualquier otro valor de Ct debería de ser interpretado en correlación con la curva de amplificación y según las pautas de interpretación descritas en la siguiente tabla:

SARS-CoV-2 S gen (475/520)	Control Interno (530/565)	Interpretación
-	+	SARS-CoV-2 S gene RNA No Detectado
+	+/-	SARS-CoV-2 S gene RNA Detectado
-	-	Resultado no resuelto (UNR) debido a la presencia de inhibidores en la reacción de PCR o a un problema general (no informado por un código de error) durante el procesamiento de la muestra y/o la etapa de amplificación
IND	IND	Resultado indeterminado (IND) debido a un fallo en el sistema BD MAX™. Este resultado se muestra en caso de un fallo del instrumento vinculado a un código de error.
INC	INC	Resultado de ensayo incompleto (INC) debido a un fallo en el sistema BD MAX™. Este resultado se muestra en caso de que no se complete la prueba.

Comprobar la emisión de la señal del control interno para verificar el correcto funcionamiento de la mezcla de amplificación.



Una muestra se considera positiva, si el valor Ct obtenido es menor de 40 y el control interno muestra o no una gráfica de amplificación. En ocasiones, la detección del control interno no es necesaria, ya que la presencia de un alto número inicial de copias del ácido nucleico diana puede causar una amplificación preferencial de esta última.

Una muestra se considera negativa, si no se detecta una curva de amplificación por encima del valor umbral, y el control interno si la presenta. La inhibición de la reacción de PCR puede ser excluida por la amplificación del control interno.

En caso de obtener resultado sin resolver (UNR), ausencia de la señal de control interno en muestras negativas, se recomienda repetir el ensayo diluyendo la muestra 1:10 o repetir la extracción para descartar posibles problemas de inhibición.

El resultado de la prueba debe ser evaluado en el contexto del historial médico, los síntomas clínicos y otras pruebas de diagnóstico por un profesional de la salud. (5)

1.1.4 Características de la prueba

SENSIBILIDAD ANALÍTICA, LÍMITE DE DETECCIÓN o LdD:

Mayor o igual a 24 copias de cDNA por reacción (cp/rxn) con una tasa positiva mayor o igual a 95% (5)

ESPECIFICIDAD ANALÍTICA:

El análisis de RT-PCR en tiempo real diseñado para la detección específica de 2019-nCoV, no mostró homologías combinadas con los patógenos respiratorios más comunes incluyendo otros coronavirus que pudieran predecir posibles resultados falsos positivos de RT-PCR. Especificidad 100% (5)

REACTIVIDAD ANALÍTICA:

La reactividad de VIASURE SARS-CoV 2 S gene Real Time PCR Detection Kit se evaluó frente a las cepas de ARN de 2019-nCoV humano BetaCoV/Germany/BavPat1/2020 p.1 y Human 2019-nCoV strain 2019-nCoV/Italy-INMI1 y los controles de ARN sintéticos de 2 variantes del virus SARS-CoV-2: MT007544.1 (SARS-CoV2 isolate Australia/VIC01/2020) y MN908947.3 (SARS-CoV-2 isolate Wuhan-Hu-1), mostrando un resultado positivo (5)



2. PROCESO TÉCNICO DE VERIFICACIÓN - LABORATORIO SALUD PÚBLICA DEPARTAMENTAL DEL VALLE

2.1. Objetivo general

Verificar el desempeño de la prueba **VIASURE SARS-CoV-2 S** de PCR RT en el sistema BD MAX® vs. el protocolo de Berlín, para la detección del ARN del virus SARS-CoV-2 a partir de muestras de hisopado nasofaríngeo /orofaríngeo y aspirado nasofaríngeo en el Laboratorio de Salud Pública Departamental del Valle.

2.2. Objetivos específicos

- Evaluar los resultados para generar un concepto técnico relacionado con el uso de la nueva metodología BD MAX® para su implementación en el Laboratorio de Salud Pública Departamental del Valle.
- Comprobar el desempeño de la prueba molecular realizada en el Sistema BD MAX® en términos de exactitud y concordancia frente al método de referencia de RT-PCR (protocolo de Berlín), realizando un estudio de comparación de métodos para determinar el grado de acuerdo con el Índice Kappa o porcentaje de concordancia.
- Determinar la exactitud y precisión analítica, sensibilidad, especificidad y valores predictivos del ensayo de PCR en tiempo real para la detección de ARN de SARS-CoV-2 en el Sistema BD MAX® mediante el cálculo de concordancia entre los dos métodos.

3. ALCANCE

La presente verificación de desempeño es aplicable a la prueba molecular para la detección del ARN del virus SARS-CoV-2 por PCR en tiempo real en el Sistema BD MAX® utilizando la prueba **VIASURE SARS- CoV-2 S** que tiene aprobación CE-IVD con validación reportada. (5)



4. BIOSEGURIDAD

La verificación de los ensayos moleculares comerciales requiere el uso de normas de bioseguridad adecuadas y equipo de protección personal para la manipulación de las muestras y el desarrollo de las pruebas. La identificación y mitigación de los riesgos es fundamental para mantener un ambiente de laboratorio seguro. Por lo tanto, deben existir planes de evaluación de riesgos asociados con los ensayos y procedimientos moleculares empleados en la detección del SARS-CoV-2.

La evaluación de riesgos y las estrategias de mitigación dependerán de los procedimientos realizados, la identificación del peligro asociado con los procedimientos, el nivel de competencia del personal del laboratorio, el equipo e instalaciones físicas y los recursos disponibles. Se deben seguir las buenas prácticas de laboratorio en todas las etapas del diagnóstico de SARS-CoV-2. Así mismo se deben usar desinfectantes apropiados para la descontaminación de las superficies de trabajo y equipamiento. Es indispensable disponer de una cabina de seguridad biológica certificada Clase II (BSC) para realizar procedimientos con el potencial de generar aerosoles. (6)

A nivel del Laboratorio de Salud Pública Departamental del Valle se cumple con un plan de Bioseguridad para mitigar los riesgos que fue previamente socializado con el personal del laboratorio encargado de realizar las pruebas.

5. CONDICIONES GENERALES

5.1. Definición de las pruebas involucradas en el estudio

5.1.1. Prueba de referencia (*gold standard*): Prueba de PCR en tiempo real con transcriptasa inversa (RT-PCR) (Diagnostic detection of 2019-nCoV by real-time RT-PCR Charité Virology, Berlin, Germany) Versión 2. La RT-PCR consiste en una reacción en cadena de la polimerasa que previamente ha tenido una fase de transcripción reversa, su sigla en inglés RT (Reverse Transcription). Mediante la RT se obtiene cADN a partir de una cadena de RNA. En consecuencia, la técnica de RT-PCR realiza la detección y amplificación de una secuencia a partir de una hebra de RNA. (7)

Límite técnico de detección (LOD) = 5.2 copias de ARN / reacción, a una tasa de acierto del 95%. (7)



5.1.2 Prueba a evaluar (prueba índice): Prueba de PCR en tiempo real con transcriptasa inversa (RT-PCR) (Viasure SARS-CoV-2 Real Time Detection Kit by CerTest) en Sistema BD MAX®.

Límite técnico de detección de ≥ 24 copias de cDNA por reacción con una tasa positiva $\geq 95\%$. (5)

5.2 Materiales y métodos

Las muestras utilizadas para el proceso de Verificación - Laboratorio Salud Pública Departamental del Valle (LSPD) fueron en total **40** muestras, las cuales fueron analizadas bajo 2 escenarios basados en los resultados del Ct.

- Escenario 1: N= 40 muestras
- Escenario 2: N= 30 muestras

5.2.1. Escenario 1: N= 40 muestras

Distribuidos de la siguiente manera:

Día 1: Muestras previamente caracterizadas por el LSPD. Las muestras elegidas llevaban máximo 8 días de congelación a -70°C en medio de transporte viral. Con segunda descongelación para las **N=12 MUESTRAS** seleccionadas. Se utilizó un volumen de 200 ul (El kit describe que se pueden utilizar entre 200ul a 750ul).

Día 2: Muestras previamente caracterizadas por el LSPD. Las muestras elegidas llevaban máximo 2 días de congelación a -70°C en medio de transporte viral. Con primera descongelación para las **N=16 MUESTRAS** seleccionadas. Se utilizó un volumen de 300 ul (El kit describe que se pueden utilizar entre 200ul a 750ul).

Día 3: Muestras sin caracterizar previamente. Las muestras elegidas se encontraban en medio de transporte viral y fueron procesadas a la vez con el P. Berlín (200 ul) **N=12 MUESTRAS**. Se utilizó un volumen de 300 ul (El kit describe que se pueden utilizar entre 200ul a 750ul).



Las muestras se agruparon según la siguiente clasificación:

-Muestras positivas independientes

Criterio de inclusión: Se seleccionaron **20** muestras positivas previamente caracterizadas por el laboratorio con valores Ct entre 17 - 36.

-Muestras negativas independientes

Criterio de inclusión: Se seleccionaron **7** muestras negativas previamente caracterizadas por el laboratorio las cuales eran francamente negativas, es decir que no presentaron curva de amplificación. (6)

-Muestras sin resultados previos

Criterio de inclusión: Se seleccionaron **12** muestras para realizar proceso a la par con protocolo de Berlín sin resultado conocido, para garantizar las mismas condiciones de procesamiento por ambas metodologías.

-Control sin muestra (agua grado molecular)

Criterio de inclusión: **1** muestra con agua grado molecular utilizada como control.

5.2.2. Escenario 2: N= 30 muestras

Distribuidos de la siguiente manera:

Día 1: Muestras previamente caracterizadas por el LSPD. Las muestras elegidas llevaban máximo 8 días de congelación a -70°C en medio de transporte viral. Con segunda descongelación para las **N=7 MUESTRAS** seleccionadas. Se utilizó un volumen de 200 ul (El kit describe que se pueden utilizar entre 200ul a 750ul).

Día 2: Muestras previamente caracterizadas por el LSPD. Las muestras elegidas llevaban máximo 2 días de congelación a -70°C en medio de transporte viral. Con primera descongelación para las **N=11 MUESTRAS** seleccionadas. Se utilizó un volumen de 300 ul (El kit describe que se pueden utilizar entre 200ul a 750ul).



Día 3: Muestras sin caracterizar previamente. Las muestras elegidas se encontraban en medio de transporte viral y fueron procesadas a la vez con el P. Berlín (200 ul)

N=12 MUESTRAS. Se utilizó un volumen de 300 ul (El kit describe que se pueden utilizar entre 200ul a 750ul).

Las muestras se agruparon según la siguiente clasificación:

-Muestras positivas independientes

Criterio de inclusión: Se seleccionaron **11** muestras positivas previamente caracterizadas por el laboratorio así: **4** muestras positivas fuertes con Ct entre 15-24 y **7** muestras positivas moderadas con un Ct entre 25-30.

Criterio de exclusión: En el escenario 2, no se tuvieron en cuenta muestras con un Ct mayor o igual a 31 en el proceso de verificación porque podían acercarse al límite de detección (LoD) y se podrían obtener resultados falsos-negativos debido a la disminución de la carga viral por los ciclos de congelación-descongelación. (6)

-Muestras negativas independientes

Criterio de inclusión: Se seleccionaron **6** muestras negativas previamente caracterizadas por el laboratorio las cuales eran francamente negativas, es decir que no presentaron curva de amplificación. (6)

-Muestras sin resultado previo

Criterio de inclusión: Se seleccionaron **12** muestras para realizar proceso a la par con protocolo de Berlín sin resultado conocido, para garantizar las mismas condiciones de procesamiento por ambas metodologías.

-Control sin muestra (agua grado molecular)

Criterio de inclusión: **1** muestra con agua grado molecular utilizada como control.



5.3 Procedimiento

5.3.1 Exactitud

Las muestras positivas y negativas caracterizadas en el Laboratorio de Salud Pública Departamental por el protocolo de Berlín, así como las muestras sin resultado conocido y control sin muestra (agua grado molecular) se procesaron en el sistema BD MAX® de acuerdo a la disponibilidad de pruebas y con el resultado previo de Ct de las muestras procesadas por el protocolo de Berlín para cumplir con los criterios de inclusión y exclusión mencionados anteriormente.

Al ser metodologías cualitativas se tabularon los resultados como positivos (detectables) y negativos (no detectables). El grado de concordancia fue medido con el cálculo del **Índice Kappa**. (8)

En los resultados discordantes se realizó repetición por el protocolo de Berlin en las que se contaba aún con volumen suficiente de muestra.

5.3.2 Precisión

Se evaluó la precisión del método, probando una muestra positiva fuerte (Ct entre 15-24) por duplicado, debido a que no se contó con suficiente volumen para procesarla por triplicado y una muestra negativa por triplicado procesada por diferente operador. (6)



5.4 Análisis estadístico de los datos

La revisión de las bases de datos se realizó por dos observadores independientes (LSPD y BD) para identificar errores de transcripción o incongruencias. El análisis estadístico tiene por objeto describir la sensibilidad, especificidad, valores predictivos y el grado de concordancia entre ambas metodologías, mediante el **Índice Kappa de Cohen**. (8) aplicado a los escenarios evaluados:

- Escenario 1: N= 40 muestras
- Escenario 2: N= 30 muestras

Tabla 1: Concordancia e índice Kappa Protocolo Berlín vs. Viasure SARS-CoV-2 Laboratorio de Salud Pública Departamental del Valle con **Escenario 1: N= 40 muestras**

RESULTADOS COMPARACIÓN DE MÉTODOS					CONCORDANCIA		ÍNDICE KAPPA		
	RESULTADO ESPERADO				% CONCORDANCIA OBSERVADA	CRITERIO DE ACEPTABILIDAD	Pe	ÍNDICE KAPPA	CRITERIO DE ACEPTABILIDAD
	Positivo	Negativo	Indeterminado	TOTAL					
RESULTADO OBSERVADO	Positivo	20	1	0	90	CUMPLE	0.50	1	CUMPLE : SE OBSERVA EXACTITUD DIAGNOSTICA
	Negativo	3	16	0			Po		
	Indeterminado	0	0	0			0.90		
	TOTAL	23	17	0			40		
% Sensibilidad (%)				87%					
% Especificidad (%)				94%					
VPP				95%					
VPN				84%					



Tabla 2: Concordancia e índice Kappa Protocolo Berlín vs. Viasure SARS-CoV-2 Laboratorio de Salud Pública Departamental del Valle con **Escenario 2: N= 30 muestras**

RESULTADOS COMPARACIÓN DE MÉTODOS						CONCORDANCIA		ÍNDICE KAPPA		
	RESULTADO ESPERADO					% CONCORDANCIA OBSERVADA	CRITERIO DE ACEPTABILIDAD	Pe	ÍNDICE KAPPA	CRITERIO DE ACEPTABILIDAD
	Positivo	Negativo	Indeterminado	TOTAL						
RESULTADO OBSERVADO	Positivo	13	1	0	14	93	CUMPLE	0.50	1	CUMPLE : SE OBSERVA EXACTITUD DIAGNOSTICA
	Negativo	1	15	0	16			Po		
	Indeterminado	0	0	0	0			0.93		
	TOTAL	14	16	0	30					
% Sensibilidad (%)					93%					
% Especificidad (%)					94%					
VPP					93%					
VPN					94%					

Tabla 3: Interpretación índice Kappa según Landis y Koch

Min	Max	Grado de acuerdo
<0		Inexistente
0	0.2	Insignificante
0.2	0.4	Bajo
0.41	0.6	Moderado
0.61	0.8	Bueno
0.81	1	Excelente



5.5 Resultados y discusión

Los resultados obtenidos utilizando el protocolo de Berlín vs. prueba Viasure SARS-CoV-2 en sistema BD MAX® en el LSPD, aplicando el Índice Kappa son los siguientes:

5.5.1. Escenario 1: N= 40 muestras

- En términos de exactitud el grado de concordancia obtenido es de **90%** y un índice Kappa de **1**.
- En términos de precisión analítica los resultados fueron reproducibles tanto para la muestra positiva como para la muestra negativa.
- En términos de sensibilidad, especificidad y valores predictivos los resultados son los siguientes:
 - % Sensibilidad: 87%
 - % Especificidad: 94%
 - VPP 95%
 - VPN 84%

5.5.2. Escenario 2: N= 30 muestras

- En términos de exactitud el grado de concordancia obtenido es de **93%** y un índice Kappa de **1**.
- En términos de precisión analítica los resultados fueron reproducibles tanto para la muestra positiva como para la muestra negativa
- En términos de sensibilidad, especificidad y valores predictivos los resultados son los siguientes:
 - % Sensibilidad: 93%
 - % Especificidad: 94%
 - VPP 93%
 - VPN 94%



5.5.3. Sugerencias

Las muestras utilizadas para la verificación de las pruebas moleculares para la detección del ARN del virus SARS-CoV-2 deben ser muestras iguales o similares a las muestras que se usarán para las pruebas clínicas, es decir muestras de hisopado nasofaríngeo/orofaríngeo o aspirados nasofaríngeos (9), previamente caracterizadas en el Instituto Nacional de Salud o Laboratorios de Salud Pública.

Se sugiere que las muestras no tengan más de **48 horas** entre la toma y la realización del ensayo, éstas se pueden conservar en refrigeración entre 2 °C a 8 °C. (9)

Se recomienda no tener en cuenta muestras con un Ct mayor o igual a 31, porque pueden acercarse al límite de detección (LoD) y se podrían obtener resultados falsos-negativos debido a la disminución de la carga viral por retrasos en el transporte o por múltiples ciclos de congelación-descongelación. (6)

6. CONCLUSIONES

Se verifica el desempeño **SATISFACTORIO** de la prueba VIASURE SARS-CoV-2 S gene Real Time PCR Detection Kit by CerTest en el sistema BD MAX® vs. el protocolo de Berlín, para la detección del ARN del virus SARS-CoV-2 a partir de muestras de hisopado nasofaríngeo/orofaríngeo y aspirado nasofaríngeo en el Laboratorio de Salud Pública Departamental del Valle.

De acuerdo con los resultados obtenidos el Laboratorio de Salud Pública Departamental del Valle decide usar el sistema BD MAX® para la detección del ARN del virus SARS-CoV-2 con la prueba VIASURE SARS-CoV-2.

Se comprueba el **satisfactorio desempeño** de la prueba molecular VIASURE SARS-CoV-2 realizada en el Sistema BD MAX® en términos de exactitud, concordancia, precisión analítica, sensibilidad, especificidad y valores predictivos, al compararla con el método de referencia (*gold standard*) protocolo de Berlín, de acuerdo con la interpretación del Índice Kappa según Landis y Koch.(8)



Bibliografía

1. Ministerio de Salud y Protección Social. Lineamientos para el uso de pruebas diagnóstica de SARS-CoV-2 (COVID 19) en Colombia. Abril 2020.
2. <https://www.finddx.org/covid-19/pipeline/>
3. <https://www.nytimes.com/es/interactive/2020/04/30/science/coronavirus-mutacion.html?smid=em-share>
4. Inseto Reactivo de Extracción BD MAX™ ExK™ TNA-3, catálogo 442827
5. Inseto VIASURE SARS-CoV-2 S gene Real Time PCR Detection Kit for BD MAX, catálogo 444212
6. Mitchell. Stephanie L. et al. Understanding, verifying and implementing Emergency Use Authorization molecular diagnostics for the detection of SARS-CoV-2 RNA. J. Clin. Microbiol. May, 2020 doi:10.1128/JCM.00796-20
7. Corman, V., et al. Diagnostic detection of 2019-nCoV by real-time RT-PCR. World Health Organization, Jan, 17. 2020
8. Landis J.R. Koch G.G. (1977), The measurement of observer agreement for categorical data. Biometrics 33:159-174
9. Ministerio de Salud y Protección Social. Lineamientos para la gestión de muestras durante la pandemia del SARS-CoV-2 (COVID 19) en Colombia. Disponible en <https://www.minsalud.gov.co/RID/lineamiento-gestion-muestras-covid-19-t.pdf>. Abril 2020

Complejo Logístico Industrial de
Siberia Vuelta Grande a 150 mts
Glorieta Vía Siberia Cota
Bodega 56
Teléfono: +57 (1) 756 6060
bd.com



Advancing the world of health