



# **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES  
RESPIRATORIAS  
“ISMAEL COSÍO VILLEGAS”**

**Detección rápida de SARS-CoV-2 mediante la prueba  
PANBIO™ COVID-19 SELF-TEST de ABBOTT™ en pacientes  
atendidos en el INER**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA**

PRESENTA:

**Ricardo Villarreal Elizondo**

TUTOR:

**Eduardo Becerril Vargas**

Ciudad de México, Septiembre 2022





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS  
"ISMAEL COSÍO VILLEGAS"  
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA**

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

---

**DR. JUAN CARLOS VAZQUEZ GARCIA**  
**Director Del Departamento De Enseñanza**  
**Profesor Titular De La Especialidad De Neumología**

---

**DRA. DAYANNA LORELLY ALVAREZ MONTER**  
**Jefa Del Departamento De Formación De Posgrado**

---

**DR. EDUARDO BECERRIL VARGAS**  
**Jefe Del Servicio De Microbiología Clínica**  
**Tutor De Tesis De Posgrado**



## ÍNDICE

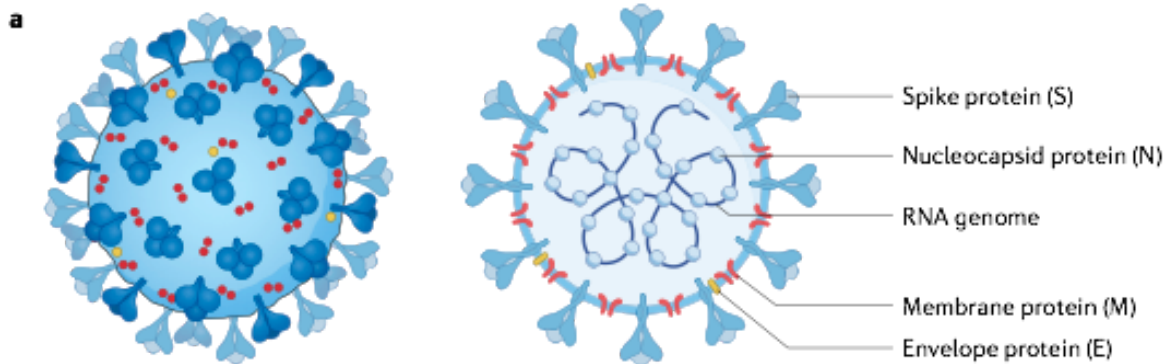
INTRODUCCIÓN.....	4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	14
JUSTIFICACIÓN.....	14
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	15
HIPÓTESIS.....	15
OBJETIVOS.....	15
MATERIAL Y MÉTODOS.....	16
IMPLICACIONES ÉTICAS.....	21
RESULTADOS.....	22
DISCUSIÓN.....	27
CONCLUSIÓN.....	30
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	31

## INTRODUCCIÓN

Los Coronavirus pertenecen a la familia Coronaviridae, subfamilia coronavirinae, que contiene 4 géneros: alfacoronavirus, betacoronavirus, deltacoronavirus y gammacoronavirus. (1) Son virus ARN monocatenarios, en sentido positivo, con envoltura y se conocen actualmente 7 virus que causan enfermedad en el humano, 4 de ellos causan enfermedad respiratoria leve en personas inmunocompetentes, y son los coronavirus HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 y HCoV-HKU1. (2) En el 2002 y 2012 dos coronavirus altamente patogénicos y de origen zoonótico emergieron, el coronavirus del Síndrome respiratorio Agudo Severo 1 (SARS-CoV) y el coronavirus del Síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV). (3)

A finales de diciembre del 2019 en Wuhan, China, se reportaron múltiples casos de pacientes con neumonía de etiología inicialmente desconocida, (4) que después de secuenciación de ARN metagenómico y aislamiento del virus de muestras de lavado broncoalveolar de pacientes con neumonía grave se identificó un nuevo betacoronavirus que el 11 de Febrero del 2020 sería nombrado por el Comité Internacional de Taxonomía de los Virus como SARS-CoV-2 causante del Síndrome Respiratorio Agudo Severo y la enfermedad sería denominada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como “COVID-19”. (3)

El SARS-CoV-2 codifica 4 proteínas estructurales: espiga (S) envoltura (E), membrana (M) y nucleocápside (N). También codifica proteínas no estructurales y proteínas accesorias. (Fig. 1)



**Fig.1 Proteínas estructurales del virión de SARS-CoV-2. Tomado de Lamers et al. (5)**

Las proteínas estructurales asociadas a una capa lipídica derivada de la célula infectada del huésped forman un virión con envoltura. El principal determinante de su tropismo está dado por la glicoproteína espiga que forma trímeros en la superficie del virión y está compuesta por la subunidad S1, que se une al receptor del huésped, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) y la subunidad S2 que se encarga de mediar la fusión de la membrana. Posterior a su acoplamiento con la ACE2 de la célula objetivo, la proteína espiga es escindida por la proteasa de serina transmembrana TMPRSS2 en el sitio S2, activando los trímeros y fusionando las membranas viral y celular liberando el complejo ribonucleoproteína del virus dentro de la célula. Las primeras células blanco durante la infección en los humanos son las células de la nasofaringe y de la mucosa olfatoria nasal. (5) ACE2 y TMPRSS2 se expresan en múltiples órganos como en las células epiteliales alveolares tipo II, enterocitos y células endoteliales entre otros. (2,5)

El SARS-CoV-2 ha mostrado presentar a lo largo del tiempo diversas mutaciones asociadas a cambios potenciales en las características virales, hasta 2 mutaciones por mes en la población mundial, algunas de estas mutaciones pueden impactar el fenotipo viral y conferir una ventaja en el fitness viral que pueden alterar diversos aspectos como su patogenicidad, infectividad, transmisibilidad y/o antigenicidad. Uno de los principales sitios de mutaciones es la proteína S. (26) De acuerdo a la OMS se denominan variantes de preocupación a aquellas que presentan mutaciones que se asocian con cambios en un grado de importancia para la salud pública mundial como el aumento de la transmisibilidad o un cambio perjudicial en la epidemiología de COVID-19, aumento de la virulencia o cambio en la presentación clínica de la enfermedad o una disminución de la eficacia de las medidas sociales y de salud pública o de los métodos diagnósticos, vacunas y tratamientos disponibles. Actualmente a la fecha la variante de preocupación circulante es Omicron B.1.1.529 desde Noviembre 2021, que incluye BA.1, BA.2, BA.3, BA.4, BA.5 y sus linajes descendientes así como formas circulantes recombinantes. Otras variantes de preocupación previas fueron Alfa B.1.1.7, Beta B.1.351, Gamma P.1, y Delta B.1.617.2 detectada en India en Octubre del 2020.

Los datos epidemiológicos dan evidencia de transmisión del virus vía respiratoria principalmente mediante gotas y bajo ciertas circunstancias mediante aerosoles, las gotas son de tamaño mayor a 5  $\mu\text{m}$  y caen al suelo a aproximadamente 6 pies y los aerosoles son de tamaño menor a 5  $\mu\text{m}$  y pueden permanecer suspendidos durante periodos de tiempo prolongados; no hay información concluyente sobre la transmisión por contacto o por fomites. (6) Se ha observado que variantes



detectadas en el 2020 presentaban un ritmo reproductivo básico ( $R_0$ ) de 2-5.7 (7) pero variantes como Omicron reportan un  $R_0$  de 8.2 (8). Esto ha propiciado que a finales de Agosto del 2022 de acuerdo a datos analizados de la Universidad de Johns Hopkins se hayan reportado más de 597 millones de casos y más de 6.4 millones de muertes en el mundo y en México más de 6.9 millones de casos confirmados y más de 325 mil defunciones.

El periodo de incubación, definido como el tiempo entre la exposición y el inicio de los síntomas, es de 2-7 días aproximadamente, la mayoría de los pacientes que desarrollan síntomas lo harán dentro de los 11.5 días de la infección y aquellos que presentarán enfermedad grave o que llegan ser hospitalizados lo hacen a los 3-9 días del inicio de síntomas, promedio de 7 días. (2,11) La carga viral en el tracto respiratorio llega a su punto máximo al momento del inicio de los síntomas y la detección viral inicia 3 días antes del inicio de los síntomas, volviéndose indetectable a las 2 semanas después del inicio de síntomas sin diferencias importantes entre niños y adultos. (2,11,14) Las cargas virales de muestras del tracto respiratorio bajo, pueden ser mayores, tener un pico más tardío y durar por más tiempo que en el tracto respiratorio superior. (14) La CDC considera un periodo de infectividad de 2-3 días previo al inicio de síntomas y 8 días posterior al inicio de síntomas. También menciona que la probabilidad de recuperar virus competente y replicante posterior al día 10 es muy baja excepto en aquellos con COVID 19 grave o con inmunosupresión. (15) La recuperación de virus competente replicante se ha reportado hasta los 20 días en pacientes con COVID 10 grave. (16) En pacientes inmunocomprometidos como aquellos en tratamiento

para neoplasias malignas sólidas o hematológicas, receptores de terapia CAR-T, pacientes post-trasplantados de órganos sólidos en tratamiento inmunosupresor, o aquellos con trasplante de células hematopoyéticas, uso de esteroides a dosis altas entre otros, se ha reportado recuperación de virus competente replicante más allá de 20 días incluso por más de 140 días de una prueba positiva para SARS-CoV-2. (17,18) En un meta análisis que buscó la evidencia con respecto al promedio y la máxima duración de infectividad comparado con la media y la máxima duración de la diseminación viral encontrando que la duración de la positividad para la Reacción en Cadena de Polimerasa con Transcriptasa Reversa (RT-PCR) es de 27.9 días (95% IC 23.3-32.5) mientras que la duración del aislamiento de virus competente replicante fue de 7.3 días (95% IC 5.7-8.8). (13)

En algunos reportes de China el 81% de los casos se reportaron como leves, 14% graves y 5% con enfermedad crítica. (12)

Las personas con infección por SARS-CoV-2 pueden experimentar una gran variedad de síntomas, desde un cuadro clínico asintomático hasta enfermedad crítica por lo que se han establecido categorías para la severidad de la enfermedad: (9)

- *Asintomático o infección presintomática:* Aquellos con una prueba positiva para SARS-CoV-2 pero que no presentan síntomas.
- *Enfermedad Leve:* Aquellos con varios signos y síntomas de COVID-19 como fiebre, tos, odinofagia, cefalea, mialgias, artralgias, diarrea, pérdida del gusto y olfato pero que no presentan disnea o imagen de tórax anormal.

- *Enfermedad Moderada:* Aquellos con evidencia clínica o por imagen de enfermedad del tracto respiratorio bajo pero que mantienen una SpO<sub>2</sub> >94% al aire ambiente.
- *Enfermedad Grave:* Pacientes con SpO<sub>2</sub> <94% al aire ambiente con un índice PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> <300 mmHg, frecuencia respiratoria >30rpm o radiopacidades que abarcan más del 50%.
- *Enfermedad Crítica:* Presentan falla respiratoria, choque séptico y/o falla orgánica múltiple.

Aproximadamente 14% de los pacientes con COVID-19 requieren hospitalización, 2% requieren estancia en una Unidad de Cuidados Intensivos y 5% llegan a fallecer. (9) Se han reportado múltiples factores de riesgo para enfermedad grave asociados a infección por SARS-CoV-2 entre ellos: edad mayor a 65 años, enfermedad renal crónica, hipertensión, diabetes, obesidad, receptores de trasplantes, mujeres embarazadas (9) y personas que viven con VIH entre otros. (10). Pueden presentar múltiples manifestaciones extrapulmonares. (19)

Para el diagnóstico se cuenta con múltiples métodos y pruebas entre ellos se cuenta con:

- *Detección de SARS-CoV-2 mediante amplificación de ácidos nucleicos:* El principal método e incluso considerado el “estándar de oro” es la RT-PCR. Se han estudiado otros métodos como la amplificación isotérmica mediada por bucle (LAMP) o la amplificación mediada por transcripción (TMA) entre otros. (9) Para la realización de la RT-PCR se debe tomar primero la

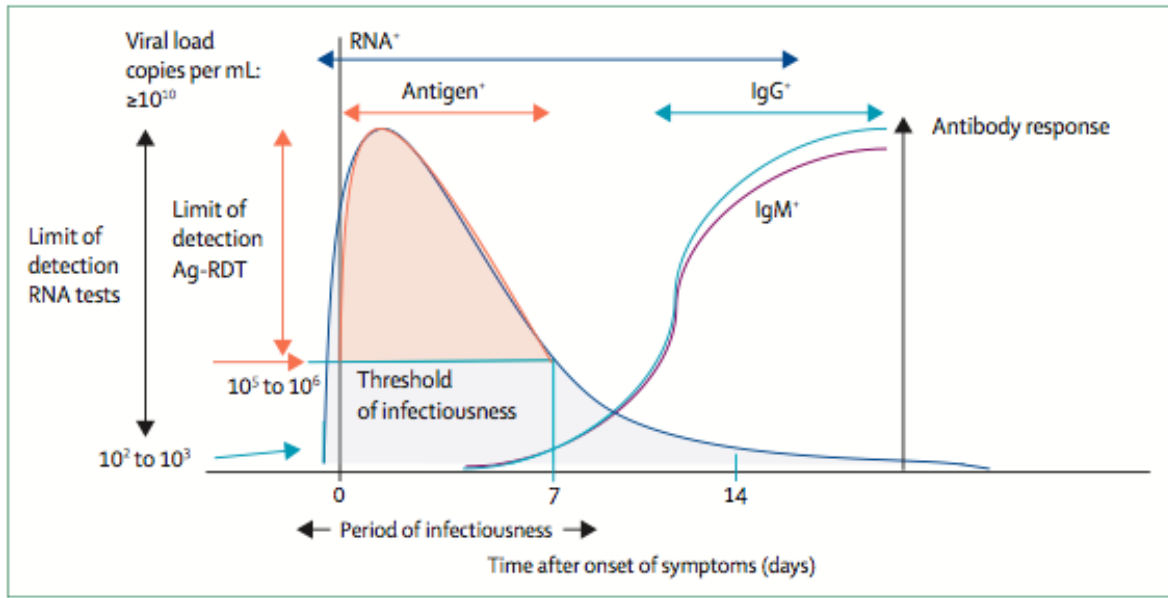
muestra a estudiar, después se realiza la extracción del ARN seguido de la transcripción reversa, obteniendo cadenas de ADN complementario, continuando con la amplificación de regiones específicas del ADN complementario gracias a cebadores o primers específicos y se procede a analizar el resultado con el umbral de ciclados o cycle threshold (Ct). (20) Los genes más utilizados para la amplificación son ORF1ab, nucleocápside (N), envoltura (E) y el gen de RNA-dependent RNA polymerase (RdRp). (21) Se ha llegado a reportar una sensibilidad hasta del 100% y una especificidad del 100% con éste método. (20) Requiere un laboratorio especializado, con personal entrenado, reportando resultados en menos de 2 horas, pero en algunos sitios este tiempo puede tardar hasta más de 7 días.

- *Detección de SARS-CoV-2 mediante pruebas de antígeno:* Las pruebas que se basan en la detección de antígenos virales principalmente la proteína N, utilizan diversos métodos incluyendo inmunocromatografía, ensayos enzimáticos de quimioluminiscencia e inmunoensayos fluorescentes entre otros, son rápidos de realizar, 15-30 minutos aproximadamente, menor costo que una RT-PCR y relativamente fáciles de usar. Se reporta una sensibilidad variable de 43% a 97% y una especificidad elevada de 99%. (22) Si una persona obtiene resultado negativo se debe confirmar con una prueba para pruebas moleculares. (23,14). Debido a la mayor replicación viral en los primeros 7 días posterior al inicio de los síntomas, se considera este periodo de tiempo el mejor para

la realización de una prueba rápida de antígeno, e incluso se han utilizado para hacer un triage veloz para identificar a aquellos que pueden transmitir la infección con mayor facilidad. La OMS recomienda que cuenten con una sensibilidad mínima del 80% y una especificidad de 97% comparada con una prueba molecular. (23)

- *Pruebas serológicas:* Se detecta la presencia de anticuerpos contra SARS-CoV-2, pueden detectar una infección reciente o pasada. Se ha descrito que se puede detectar IgM dentro de los primeros 5 días de infección con pico en sus niveles en las semanas 2 a 3 de la enfermedad. La respuesta IgG se observa por primera vez aproximadamente 14 día después del inicio de los síntomas. Puede llegar incluso a tardar hasta 21 días para la detección de anticuerpos circulantes IgM y/o IgG, por lo que estas pruebas no se recomiendan como método único para el diagnóstico de la enfermedad aguda por SARS-CoV-2. (2,9,14)

Actualmente las guías de la IDSA y CDC, recomiendan el uso de una prueba de amplificación de ácidos nucleicos de una muestra recolectada del sistema respiratorio para el diagnóstico de infección aguda por SARS-CoV-2 y en caso de no contar con dicho recurso se pueden utilizar pruebas de antígeno. (9) Dependiendo del tiempo de evolución de la enfermedad se han observado tiempo óptimos para el uso de las pruebas diagnósticas que se representan en la Figura 2.



**Fig.2. Tiempo óptimo para el uso de las diferentes pruebas diagnósticas y la respuesta del huésped. Tomado de Peeling et al. (14)**

Se ha estudiado el sitio de dónde se recomienda sea tomada la muestra para realización de una prueba molecular, de acuerdo a la guía de la IDSA se sugiere que los hisopados nasales anteriores (NA), de turbina media (TM), saliva o una combinación de nasal anterior/orofaríngea (OF) son similares a los hisopados nasofaríngeos, reportando sensibilidad del 89% para NA, 90-99% para saliva, 95% para TM y una combinación de NA/OF. Un punto de corte de 0.5 pulgadas se utilizó para diferenciar NA de TM. También se sugiere que las muestras NA o TM pueden ser tomadas por el mismo paciente o personal de atención del servicio sanitario y resulta en una detección similar de SARS-CoV-2. (24)

La prueba Rápida Panbio™ COVID-19 Antigen Self Test es una prueba rápida inmunocromatográfica de flujo lateral que detecta anticuerpos contra el antígeno N

del SARS-CoV-2 para el diagnóstico de muestras obtenidas de hisopados nasales anteriores o de turbina media, diseñada para usuarios no profesionales de la salud. Se ha reportado por el fabricante una sensibilidad de 96-100% y una especificidad del 100%.

El Director General de la OMS Tedros Adhanom Ghebreyesus al inicio de la pandemia instó a los países a hacer pruebas, *“we have a simple message for all the countries: test, test, test, test every suspected case”*, ya que las pruebas, el aislamiento y el rastreo de contactos debían ser los pilares de la respuesta a la pandemia. (25)

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

A más de 2 años del inicio de la pandemia aún se han observado problemas en diversos países para enfrentar la necesidad de hacer pruebas diagnósticas para COVID-19, los retrasos en el diagnóstico pueden aumentar el riesgo de transmisión. La principal prueba diagnóstica para la identificación de SARS-CoV-2 es la RT-PCR, que requiere de personal entrenado y un laboratorio especializado para su realización, tardan menos de 2h en realizarse, pero algunos sitios presentan retrasos incluso mayores a 7 días a un elevado costo por prueba.

## **JUSTIFICACIÓN**

El retraso en el diagnóstico de COVID-19 puede aumentar el riesgo de transmisión del virus al no iniciar un aislamiento oportuno del paciente en el periodo de mayor transmisibilidad, así mismo las nuevas terapias frente al SARS-CoV-2 requieren de un inicio en los primeros días de los síntomas; las pruebas rápidas tienen una alta especificidad, son fáciles de realizar e interpretar visualmente con un resultado en <30 min a menor costo que una RT-PCR que se puede utilizar fuera de un laboratorio y puede tamizar a la población para filtrar rápidamente a individuos potencialmente contagiosos, disminuyendo la exposición del personal de salud. En México no existen estudios que evalúen la sensibilidad y especificidad de las pruebas rápidas de antígeno para la detección de SARS-CoV-2 auto recolectadas que permita recomendar su uso.



## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cual es el rendimiento de la prueba rápida de Antígeno Panbio™ COVID-19 Self-Test para la detección cualitativa del antígeno del virus SARS COV-2 en comparación con la prueba de reacción en cadena de polimerasa de transcripción inversa en tiempo real (RT-qPCR) en personas sintomáticas con sospecha de Infección por SARS COV-2 referidas al laboratorio de microbiología del INER?

## **HIPÓTESIS**

La sensibilidad de la prueba rápida de Ag Panbio™ COVID-19 Self-Test para la detección cualitativa del antígeno del virus del SARS COV-2 será mayor del 80% en pacientes referidos al laboratorio de microbiología del INER.

## **OBJETIVOS**

### **General**

- Comparar el rendimiento de la prueba rápida de Ag Panbio™ COVID-19 Self-Test con el de la reacción en cadena de polimerasa de transcripción reversa en tiempo real.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

### **A. Diseño del Estudio:**

Estudio descriptivo, transversal.

### **B. Lugar de estudio:**

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Laboratorio de Microbiología.

### **C. Descripción de la población:**

Se incluirán pacientes con síntomas respiratorios que sean referidos al laboratorio de microbiología para realización de una RT-PCR para detección de SARS-CoV-2, con sospecha clínica de COVID-19 y los cuales acepten participar en el estudio con firma de consentimiento informado.

### **D. Procedimiento del estudio:**

A todos los pacientes con síntomas respiratorios y que hayan aceptado participar en el estudio, con firma de consentimiento informado, el miembro del personal proporcionará al participante un kit de prueba de un sólo uso Panbio™ COVID-19 Antigen Self-Test el cual incluye Instrucciones de Uso (IFU) / Guía de referencia rápida (QRG). El personal encargado del estudio no podrá aclarar las dudas que surjan a los participantes sobre el uso de la autoprueba. El sujeto recogerá por sí mismo un hisopado nasal de ambas fosas nasales y realizará las pruebas y la interpretación de acuerdo con las

IFU/QRG. Durante el proceso para la autoprueba e interpretación de resultados, un observador entrenado (miembro del personal del estudio, usuario profesional) presenciará todo el proceso sin comunicarse con el sujeto. Una vez finalizada la prueba, se pedirá al sujeto que comunique verbalmente el resultado de la prueba a un observador entrenado, quien documentará el resultado en el documento fuente. El observador registrará y fotografiará de forma independiente el resultado de la prueba Panbio™ COVID-19 Antigen Self-Test obtenido por el sujeto. Un segundo profesional de la salud procederá a realizar la toma para realizar la prueba comparativa que será empleada como prueba de referencia para evaluar la sensibilidad de la autoprueba.

**Procedimientos de prueba del dispositivo de investigación Panbio™ COVID-19 Antigen Self-test:** El dispositivo Panbio™ COVID-19 Antigen Self-Test debe realizarse inmediatamente después de la recolección de la muestra. Todos los procedimientos para las pruebas y la interpretación de los resultados, incluida la recolección y extracción de la muestra, se llevarán a cabo siguiendo las instrucciones de uso del kit. Uno de cada dos participantes de entre los que indicaron capacidad y voluntad verán un vídeo de instrucción además de utilizar las IFU.

**Interpretación de los resultados de las pruebas:** Los resultados del dispositivo Panbio™ COVID-19 Self-test deben interpretarse de acuerdo a las instrucciones proporcionadas en las IFU del producto, para hisopados nasales. Si no aparece ninguna banda en la línea de control, puede

deberse a un error en la realización de la prueba, incluido el hecho de tener un volumen de muestra insuficiente. Como parte de la comprobación del control de calidad, el operador debe confirmar la observación de una línea púrpura en la línea de control (C) antes de interpretar los resultados. Las muestras que generen un resultado inválido no se volverán a analizar. Los resultados inválidos deben registrarse en el documento fuente del sujeto. Los resultados de las pruebas se identificarán con el número de ID del sujeto y se registrarán en los documentos fuente del estudio. Los resultados del Panbio™ COVID-19 Antigen Self-Test obtenidos de las muestras nasales en este estudio no deben utilizarse para tomar decisiones sobre el diagnóstico del sujeto o la atención médica.

**Técnica de RT-PCR convencional:** El enfoque estándar para la detección de ARN del SARS-CoV-2 a partir de muestras nasofaríngeas en nuestro laboratorio implica la extracción de los ácidos nucleicos totales de las muestras en una plataforma de extracción automatizada. La manipulación y el procesamiento de las muestras se realizan en un equipo de Bioseguridad de Clase II. gabinete en una instalación de nivel de bioseguridad 2. Con base a los lineamientos Nacionales emitidos por el Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica (InDRE), todas las muestras que se toman en el INER en pacientes con sospecha de COVID 19 se recolectan por medio de un hisopado orofaríngeo y nasofaríngeo y para su preservación se colocan en 3 ml de medio universal de transporte viral (UTM).

**Extracción de RNA:** Se extraerá RNA a partir de 200 µl de las muestras de exudado orofaríngeo/nasofaríngeo contenidas en medio de transporte universal, la extracción se hará de forma automatizada en el equipo BIONEER Exiprep 96, empleando el kit de extracción ExipPrep 96 Viral DNA/RNA de la marca BIONEER (Ref. K-4614), siguiendo las especificaciones del fabricante.

**RT-PCR:** Para el ensayo de amplificación de RNA viral, se empleará el kit de PCR en tiempo real GeneFinder™ COVID-19 Plus RealAmp, marca GeneFinder (Ref. IFMR-45), el cual amplifica el RNA de los genes RdRP, N y E. Para este proceso se seguirán las especificaciones del fabricante, la mezcla de reacción se realizará mezclando 10 µL del master mix y 5 µL de la mezcla de sondas, finalmente se adicionará 5 µL del extracto de ácidos nucleicos por cada muestra, para tener un volumen final de 20 µL. La RT-qPCR se ejecutará en un termociclador Quant Studio 5 (Applied Biosystems) bajo las siguientes condiciones de amplificación: 50°C/20 min, 95°C/5min, seguido de 45 ciclos de 95°C/15 seg y 58°C/60 seg.

## **E. Criterios de inclusión y Exclusión:**

### **a. Criterios de Inclusión**

- i. Pacientes mayores de 18 años.
- ii. Pacientes con menos de 8 días de síntomas.
- iii. Pacientes enviados al laboratorio de microbiología clínica con síntomas compatibles con COVID-19
- iv. Pacientes que acepten firmar consentimiento informado.

## **b. Criterios de exclusión**

- i. Se excluyeron a los pacientes que no aceptaron participar en el estudio.

**F. Procesamiento, presentación y análisis estadístico:** Con la información recabada se realizará una base de datos, la cual permitirá realizar el procesamiento de la información. El análisis estadístico se realizará utilizando el paquete estadístico, SPSS 27. Se calculará:

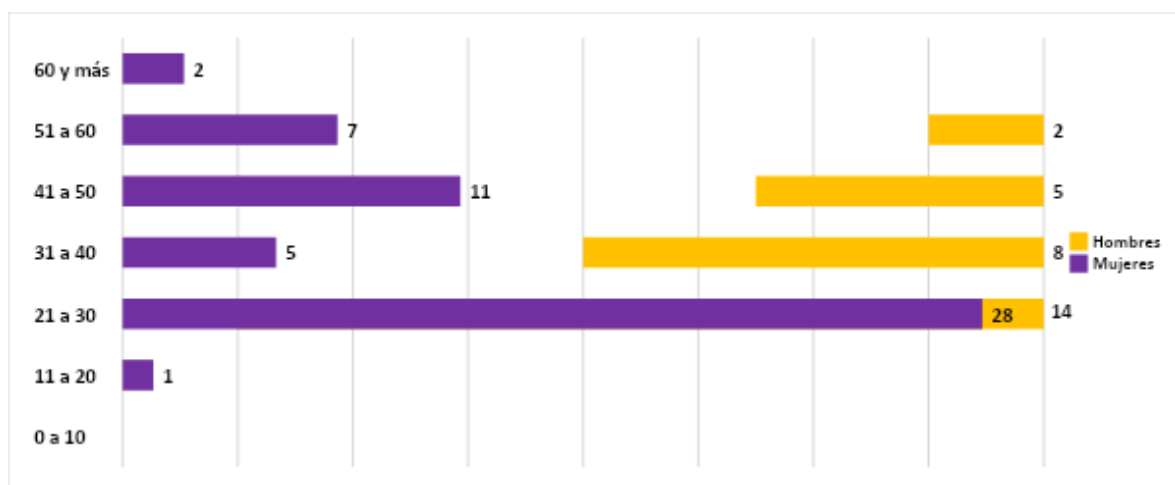
- **Sensibilidad:** definida como el número de resultados verdaderos positivos dividido por la suma de los resultados verdaderos positivos y falsos negativos.
- **Especificidad:** definida como el número de resultados negativos verdaderos dividido por la suma de resultados negativos verdaderos y falsos positivos

## **IMPLICACIONES ÉTICAS**

De acuerdo con el artículo de la Ley General de la Salud de los Estados Unidos Mexicanos en materia de investigación para la salud y su reglamento, se considera una investigación sin riesgo. No interfiere con el abordaje diagnóstico ni terapéutico de los pacientes con sospecha de infección por SARS-CoV-2. El estudio fue sometido para su evaluación y aprobado por el comité de bioética e investigación clínica del INER.

## RESULTADOS

Se realizaron un total de 83 pruebas rápidas durante el periodo de tiempo del estudio. La edad promedio de las personas incluidas en el estudio fue de  $30 \pm 11.70$  años. El 65% (54/83) de las personas a las que se realizó la prueba fueron mujeres (Fig 3).



**Fig 3 Distribución por sexo y edad**

El 49% del total de las pruebas fueron realizadas en personal de la salud. El 34% de las personas incluidas para el análisis fueron médicos y personal de enfermería (Tabla 1).

<b>Profesión</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Personal de Enfermería	14	17%
Personal Médico	14	17%
Empleados	13	16%
Personal administrativo	10	12%
Químicos	6	7%
Ama de Casa	4	5%



Estudiantes	4	5%
Manejadores de alimentos	4	5%
Profesores	2	2%
Otras	12	14%
Total	83	100%

**Tabla 1. Profesión de los pacientes evaluados con prueba de antígeno.**

El 44% (37/83) de los pacientes evaluados presentaban al menos una comorbilidad. Obesidad o sobrepeso, asma e hipertensión arterial sistémica fueron las comorbilidades más frecuentes encontradas en los pacientes incluidos en el análisis (tabla 2).

<b>Comorbilidades</b>	<b>N (83)</b>	<b>%</b>
<b>Sobrepeso u Obesidad</b>	19	23%
<b>Asma</b>	9	11%
<b>Hipertensión Arterial</b>	7	8%
<b>Hipotiroidismo</b>	4	5%
<b>Cardiopatías</b>	4	5%
<b>Diabetes</b>	3	4%
<b>Fibromialgia</b>	2	2%
<b>Otras</b>	6	7%

**Tabla 2. Frecuencia de comorbilidades en los pacientes incluidos para el análisis.**

Rinorrea, odinofagia, tos y cefalea fueron los síntomas más frecuentes que se observaron en las personas incluidas en el análisis (Tabla 3). Al comparar la presencia de síntomas más frecuentes entre los pacientes con resultado positivo y los que tenían un resultado negativo por RT-PCR para COVID-19, la tos fue asociada con la presencia de prueba positiva (OR 2.6, IC 95% 1.06-6.5, p=0.03).

De forma similar la diarrea se asoció con un resultado negativo en la RT-PCR para COVID-19 (OR 0.18, IC 95% 0.36-0.94, p=0.03).

	Total (N=83)	Pacientes con COVID-19 (N=47)	Pacientes sin COVID-19 (N=36)	P	OR	IC 95%
Fiebre	37% (134/83)	45% (21/47)	36% (10/36)	0.08	2.1	0.83-5.1
Tos	63% (52/83)	72% (34/47)	50% (18/36)	0.03	2.6	1.06-6.52
Odinofagia	67% (54/83)	68% (32/47)	67% (24/36)	0.53	1,06	0.42-2,69
Disnea	2% (2/83)	2% (1/47)	3% (1/36)	0,68	0,76	0.04-12.59
Irritabilidad	12% (10/83)	11% (5/47)	14% (5/36)	0.45	0.78	0.19 - 2.77
Diarrea	11% (9/83)	4% (2/47)	19% (7/36)	0.03	0.18	0.36-0.94
Dolor Torácico	6% (5/83)	4% (2/47)	8% (3/36)	0.37	0.48	0.07-3.09
Escalofríos	19% (16/83)	23% (11/47)	14 % (5/36)	0.21	1.89	0.59-6.05
Cefalea	60% (50/83)	60% (28/47)	61 % (22/36)	0.53	0.93	0.38-2.27
Mialgias	47% (39/83)	55% (26/47)	36 % (13/36)	0.06	2.19	0.98-5.33
Ataque al estado general	30% (25/83)	30% (14/47)	31 % (11/36)	0.56	0.96	0.37-2.48
Rinorrea	72% (60/83)	77% (36/47)	67 % (24/36)	0.22	1.63	0.62-4.30
Vómito	5% (4/83)	6% (3/47)	3 % (1/36)	0.41	2.38	0.23-23.95
Dolor abdominal	6% (5/83)	2% (1/47)	11 % (4/36)	0.10	0.17	0.19-1.62
Conjuntivitis	17% (14/83)	15% (7/47)	19 % (7/36)	0.39	0,72	0.22-2.29
Anosmia	1% (1/83)	0	3% (1/36)	0.43	0.42	0.33-0.54

**Tabla 3. Frecuencia de síntomas en los pacientes incluidos para el análisis**

La mediana de inicio de los síntomas para los pacientes incluidos en el estudio fue de  $2.00 \pm 1.39$ .

De las 83 muestras analizadas en total, 47 muestras se reportaron positivas por PCR-RT y el resto fueron negativas para SARS-CoV-2. Usando las pruebas que detectan antígenos, 39 muestras fueron positivas a SARS-CoV-2. Para la detección de SARS-CoV-2 la sensibilidad por medio de la prueba rápida de detección de antígenos fue del 83% y la especificidad encontrada fue del 100% (Tabla 4).

<b>PANBIO™ COVID-19 Ag RAPID TEST</b>	<b>RT-PCR manual (método de referencia)</b>		<b>Sensibilidad (%)</b>	<b>Especificidad (%)</b>	<b>VPP (%)</b>	<b>VPN (%)</b>	<b>LR (-)</b>
	<b>Positivo</b>	<b>Negativo</b>					
<b>Positivo</b>	39	0					
<b>Negativo</b>	8	36	83	100	100	82	0.17

**Tabla 4. Comparación entre el rendimiento RT-PCR (método de referencia) y Panbio™ COVID-19 Antigen Self-test. VPN: Valor predictivo Negativo. VPP: Valor Predictivo Positivo. LR (-) Cociente de probabilidad para un test negativo. LR (+) Cociente de probabilidad para un test positivo.**

Los Ct para las muestras que negativas por la prueba rápida y positivas por PCR se presentan en la Tabla 5.

Los valores medios de Ct para los Genes E, N, RdRP y por el kit LOGIX fueron menores en las muestras de pacientes con una prueba rápida positiva, en comparación con los valores medios de Ct para las muestras que fueron negativos. (Fig. 4).

	PANBIO™ COVID-19 Ag RAPID TEST Positivo Ct ± SD	PANBIO™ COVID-19 Ag RAPID TEST Negativo Ct ± SD	Valor de p
Gen N	18,83 ± 3,48	26,06 ± 5,90	<0.01
Gen E	20,0 ± 3,07	27,78 ± 6,15	<0.01
Gen RdRP	17,20 ± 3,16	24,29 ± 3,80	0.18
LOGIX	25,79 ± 8,16	25,28 ± 14,54	0.03

Tabla 5 Mediana de Ct por el método de referencia en muestras positivas y negativas por Panbio™ COVID-19 Antigen Self-test.

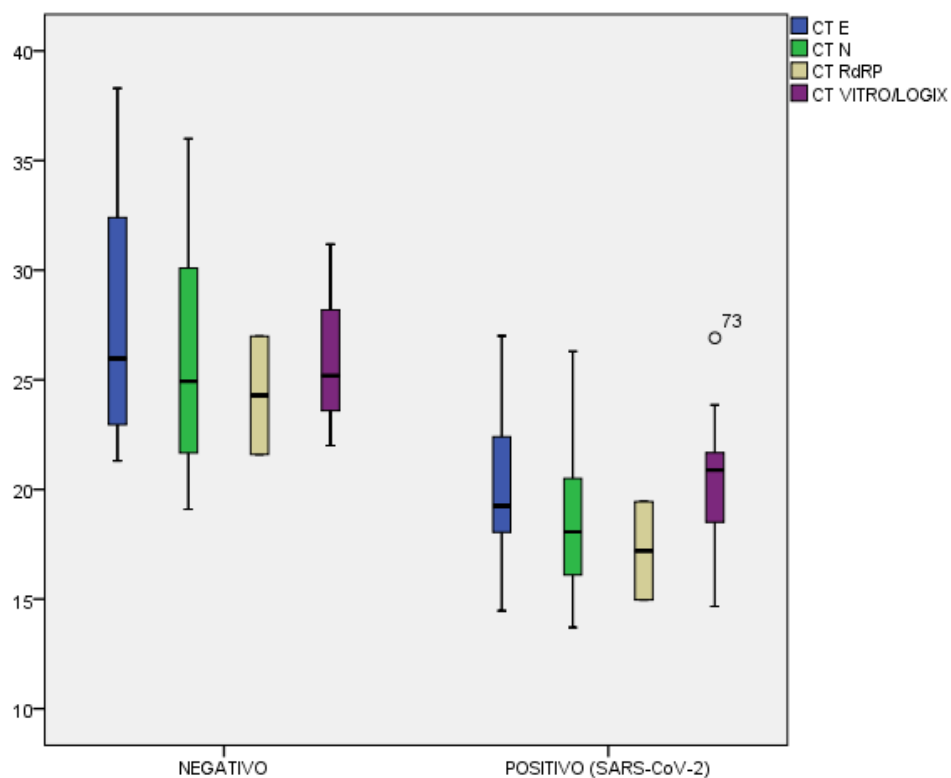


Fig.4 Mediana de Ct por RT-PCR gen E, N, RdRp comparada con las pruebas positivas y negativas con Panbio™ COVID-19 Antigen Self-test.

## DISCUSIÓN

En nuestro estudio realizado en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, se comparó el rendimiento de la prueba rápida de Ag Panbio™ COVID-19 Self-Test con el de la reacción en cadena de polimerasa de transcripción reversa en tiempo real.

En la población estudiada se encontró que el 49% eran personal de la salud, 34% médicos y personal de enfermería probablemente por qué en nuestro hospital al presentar síntomas o algún contacto sin protección con algún individuo positivo para COVID-19 se envía a toma de muestra al laboratorio de microbiología. También es posible que el personal de salud al tener más conocimiento de la sintomatología y la exposición a COVID-19, es más frecuente que sospechen una infección por SARS-CoV-2. En un estudio reciente se ha observado que de los individuos con evidencia de seroconversión durante la oleada de la variante Omicrón, el 56% reportaron desconocer su estado de infección, de ellos el 10% reportó haber tenido algún síntoma que atribuyeron a una infección no SARS-CoV-2, dentro del análisis multivariado destaca que los individuos que eran personal de salud del centro médico tenían mayor probabilidad del conocimiento de su infección reciente comparado con los que no eran personal de salud (aOR, 2.46; 95% IC 1.30-4.65). (27)

En nuestro estudio la edad promedio fue de  $30 \pm 11.70$  años con predominio de mujeres en un 65% (54/83). El 44% de los pacientes evaluados presentaban al

menos una comorbilidad siendo las más prevalentes obesidad o sobrepeso, asma e hipertensión arterial sistémica.

En los pacientes con prueba positiva como en los pacientes con prueba negativa, los síntomas más frecuentes fueron rinorrea, odinofagia, tos y cefalea, a diferencia de lo reportado por Huang et al en el 2020 (28) dónde la fiebre fue el síntoma más frecuente en el 98% de la población, seguido de disnea en el 55%. Llama la atención que la tos se asoció con un resultado positivo por RT-PCR para COVID-19, algunos autores han reportado el valor predictivo positivo (VPP) de los síntomas para diagnóstico de COVID-19 Kunkel et al (29) destaca en su población estudiada los 4 síntomas con mayor valor predictivo positivo que fueron la pérdida del olor/gusto con un VPP=28.5%, escalofríos VPP=31.5, mialgias/artralgias VPP 26% y fiebre VPP 25.9%. A diferencia de la diarrea que se asoció con una RT-PCR negativa en nuestra población estudiada.

Al comparar las pruebas RT-PCR con la prueba PANBIO™ COVID-19 SELF-TEST de ABBOTT™ se obtuvo una Sensibilidad del 83% con una especificidad del 100%, cumpliendo con el mínimo de sensibilidad recomendado por la OMS, aunque menor a la reportada por el fabricante. Se obtuvo un VPP del 100% y un VPN del 82%, y un cociente de probabilidad para un test negativo de 0.17 lo que le da un nivel moderado para descartar la enfermedad.

Esta sensibilidad >80% puede relacionarse con ser un sitio de referencia para el personal de salud, donde la prevalencia de la enfermedad podría ser más elevada en comparación con otra población ambulatoria.

Una gran ventaja es que al ser una prueba autorrealizada disminuye la exposición del personal de salud y permite tomar decisiones tempranas e iniciar un aislamiento oportuno del paciente para disminuir la transmisión, ya que se recomienda su uso en los primeros 7 días del inicio de síntomas cuando el paciente tiene mayor carga viral y mayor probabilidad de transmitir la enfermedad. Los valores de Ct en los pacientes con prueba Panbio™ COVID-19 Antigen Self-test positiva fueron menores comparado con los pacientes con resultado negativo en la misma prueba, principalmente el Gen N y el Gen E. En caso de una prueba rápida de antígeno negativa se recomienda corroborar con una prueba molecular, ya que falsos positivos se pueden asociar con una baja carga viral. (9)

Algunos conceptos de gestión de alta hospitalaria de inicios de la pandemia consideran los Ct con un umbral  $>30$  o un umbral de  $10^6$  copias del genoma por mL. (29) Esta relación observada con menor carga viral, en el contexto clínico adecuado, también podría apoyar el uso de la prueba Panbio™ COVID-19 Antigen Self-test para diferenciar pacientes con RT-PCR positiva no transmisibles ya que las pruebas rápidas de antígeno tienen un límite de detección de  $10^5$ - $10^6$  copias del genoma por mL comparado con  $10^2$ - $10^3$  copias del genoma por mL de las pruebas moleculares, y algunos estudios han mostrado que los pacientes con una carga viral menor  $10^6$  copias del genoma por mL es poco probable que sean transmisibles. (14) Aunque esto previo ha sido puesto en duda, ya que un umbral de Ct  $>30$  se consideraba ya no ser infeccioso, pero algunos autores han logrado cultivar dichas muestras observando cambios citopáticos, sugiriendo que pueden

llegar a ser infecciosos, encontrando un punto de corte mayor de  $>34$  Ct sin obtener cultivos con dichos niveles.

Al tener un menor costo permite hacer mayor número de pruebas en un menor tiempo, sin necesidad de un laboratorio especializado, de forma más cómoda para el paciente mostrando que a pesar de ser una prueba autorrealizada no se pierde sensibilidad o especificidad.

Una de las limitaciones importantes del estudio es que al tener un elevado número de individuos que son médicos y personal de enfermería puede hacer que la prueba autorrealizada sea más precisa y que los resultados no sean extrapolables a otro tipo de población.

## **CONCLUSIONES**

En nuestro estudio la autorrealización de la prueba Panbio™ COVID-19 Antigen Self-test comparado con la RT-PCR cumple con el rendimiento diagnóstico mínimo recomendado por la OMS, por lo que es una buena opción de prueba diagnóstica en un contexto clínico y algoritmo diagnóstico adecuados.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sharma, A., Ahmad Farouk, I., & Lal, S. K. (2021). COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention. *Viruses*, 13(2), 202.
2. Wiersinga, W. J., Rhodes, A., Cheng, A. C., Peacock, S. J., & Prescott, H. C. (2020). Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*, 324(8), 782–793.
3. Hu, B., Guo, H., Zhou, P., & Shi, Z. L. (2021). Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nature reviews. Microbiology*, 19(3), 141–154.
4. Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., Zhao, X., Huang, B., Shi, W., Lu, R., Niu, P., Zhan, F., Ma, X., Wang, D., Xu, W., Wu, G., Gao, G. F., Tan, W., & China Novel Coronavirus Investigating and Research Team (2020). A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *The New England Journal of Medicine*, 382(8), 727–733.
5. Lamers, M. M., & Haagmans, B. L. (2022). SARS-CoV-2 pathogenesis. *Nature reviews. Microbiology*, 20(5), 270–284.
6. Meyerowitz, E. A., Richterman, A., Gandhi, R. T., & Sax, P. E. (2021). Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Annals of internal medicine*, 174(1), 69–79.
7. Sanche, S., Lin, Y. T., Xu, C., Romero-Severson, E., Hengartner, N., & Ke, R. (2020). High Contagiousness and Rapid Spread of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *Emerging infectious diseases*, 26(7), 1470–1477.

8. Liu, Y., & Rocklöv, J. (2022). The effective reproductive number of the Omicron variant of SARS-CoV-2 is several times relative to Delta. *Journal of travel medicine*, 29(3), taac037.
9. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed 08/23/2022.
10. Bertagnolio, S., Thwi, S., (2022). Clinical features of, and risk factors for, severe or fatal COVID-19 among people living with HIV admitted to hospital: analysis of data from the WHO Global Clinical Platform of COVID-19. *The Lancet HIV* 9(7), E486-E495.
11. Berlin, D. A., Gulick, R. M., & Martinez, F. J. (2020). Severe Covid-19. *The New England Journal of Medicine*, 383(25), 2451–2460.
12. Wu, Z., & McGoogan, J. M. (2020). Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*, 323(13), 1239–1242.
13. Rahmani, A., Dini, G., Leso, V., Montecucco, A., Kuznir Vitturi, B., Iavicoli, I., & Durando, P. (2022). Duration of SARS-CoV-2 shedding and infectivity in the working age population: a systematic review and meta-analysis. *La Medicina del lavoro*, 113(2), e2022014.
14. Peeling, R. W., Heymann, D. L., Teo, Y. Y., & Garcia, P. J. (2022). Diagnostics for COVID-19: moving from pandemic response to control. *Lancet (London, England)*, 399(10326), 757–768.

15. Owusu, D., Pomeroy, M. A., Lewis, N. M., Wadhwa, A., Yousaf, A. R., Whitaker, B., Dietrich, E., Hall, A. J., Chu, V., Thornburg, N., Christensen, K., Kiphibane, T., Willardson, S., Westergaard, R., Dasu, T., Pray, I. W., Bhattacharyya, S., Dunn, A., Tate, J. E., Kirking, H. L., ... Household Transmission Study Team (2021). Persistent SARS-CoV-2 RNA Shedding Without Evidence of Infectiousness: A Cohort Study of Individuals With COVID-19. *The Journal of infectious diseases*, 224(8), 1362–1371.
16. van Kampen, J., van de Vijver, D., Fraaij, P., Haagmans, B. L., Lamers, M. M., Okba, N., van den Akker, J., Endeman, H., Gommers, D., Cornelissen, J. J., Hoek, R., van der Eerden, M. M., Hesselink, D. A., Metselaar, H. J., Verbon, A., de Steenwinkel, J., Aron, G. I., van Gorp, E., van Boheemen, S., Voermans, J. C., ... van der Eijk, A. A. (2021). Duration and key determinants of infectious virus shedding in hospitalized patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Nature communications*, 12(1), 267.
17. Choi, B., Choudhary, M. C., Regan, J., Sparks, J. A., Padera, R. F., Qiu, X., Solomon, I. H., Kuo, H. H., Boucau, J., Bowman, K., Adhikari, U. D., Winkler, M. L., Mueller, A. A., Hsu, T. Y., Desjardins, M., Baden, L. R., Chan, B. T., Walker, B. D., Lichterfeld, M., Brigl, M., ... Li, J. Z. (2020). Persistence and Evolution of SARS-CoV-2 in an Immunocompromised Host. *The New England journal of medicine*, 383(23), 2291–2293.
18. Leung, W. F., Chorlton, S., Tyson, J., Al-Rawahi, G. N., Jassem, A. N., Prystajacky, N., Masud, S., Deans, G. D., Chapman, M. G., Mirzanejad, Y., Murray, M., & Wong, P. (2022). COVID-19 in an immunocompromised host:

persistent shedding of viable SARS-CoV-2 and emergence of multiple mutations: a case report. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 114, 178–182.

19. Gupta, A., Madhavan, M. V., Sehgal, K., Nair, N., Mahajan, S., Sehrawat, T. S., Bikdeli, B., Ahluwalia, N., Ausiello, J. C., Wan, E. Y., Freedberg, D. E., Kirtane, A. J., Parikh, S. A., Maurer, M. S., Nordvig, A. S., Accili, D., Bathon, J. M., Mohan, S., Bauer, K. A., Leon, M. B., ... Landry, D. W. (2020). Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nature medicine*, 26(7), 1017–1032.
20. Filchakova, O., Dossym, D., Ilyas, A., Kuanysheva, T., Abdizhamil, A., & Bukasov, R. (2022). Review of COVID-19 testing and diagnostic methods. *Talanta*, 244, 123409.
21. Sheikhzadeh, E., Eissa, S., Ismail, A., & Zourob, M. (2020). Diagnostic techniques for COVID-19 and new developments. *Talanta*, 220, 121392.
22. Riccò, M., Ranzieri, S., Peruzzi, S., Valente, M., Marchesi, F., Bragazzi, N. L., Donelli, D., Balzarini, F., Ferraro, P., Gianfredi, V., & Signorelli, C. (2022). Antigen Detection Tests for SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis on real world data. *Acta bio-medica : Atenei Parmensis*, 93(2), e2022036.
23. World Health Organization. (2021). Recommendations for national SARS-CoV-2 testing strategies and diagnostic capacities: interim guidance, 25 June 2021. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/342002>.

24. Hanson, K. E., Caliendo, A. M., Arias, C. A., Englund, J. A., Lee, M. J., Loeb, M., Patel, R., El Alayli, A., Kalot, M. A., Falck-Ytter, Y., Lavergne, V., Morgan, R. L., Murad, M. H., Sultan, S., Bhimraj, A., & Mustafa, R. A. (2020). Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of COVID-19. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, ciaa760. Advance online publication.
25. WHO. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19—16 March 2020. <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-openingremarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---16-march-2020>
26. Harvey, W. T., Carabelli, A. M., Jackson, B., Gupta, R. K., Thomson, E. C., Harrison, E. M., Ludden, C., Reeve, R., Rambaut, A., COVID-19 Genomics UK (COG-UK) Consortium, Peacock, S. J., & Robertson, D. L. (2021). SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape. *Nature reviews. Microbiology*, 19(7), 409–424.
27. Joung, S. Y., Ebinger, J. E., Sun, N., Liu, Y., Wu, M., Tang, A. B., Prostko, J. C., Frias, E. C., Stewart, J. L., Sobhani, K., & Cheng, S. (2022). Awareness of SARS-CoV-2 Omicron Variant Infection Among Adults With Recent COVID-19 Seropositivity. *JAMA network open*, 5(8), e2227241
28. Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., Xiao, Y., ... Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019

novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England)*, 395(10223), 497–506.

29. Platten, M., Hoffmann, D., Grosser, R., Wisplinghoff, F., Wisplinghoff, H., Wiesmüller, G., Schildgen, O., & Schildgen, V. (2021). SARS-CoV-2, CT-Values, and Infectivity-Conclusions to Be Drawn from Side Observations. *Viruses*, 13(8), 1459.