

**Universidad Autónoma De Nuevo León**

**Facultad De Medicina**



**“Estrategia de 2 pasos para el transporte seguro interhospitalario de  
pacientes con sospecha de COVID-19”**

**Por**


**Dr. Miguel Angel Zamora López**

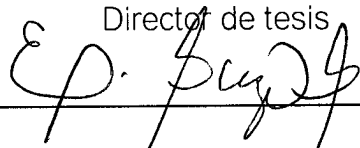
**Como requisito parcial para obtener el grado de  
Especialista en Medicina Interna**

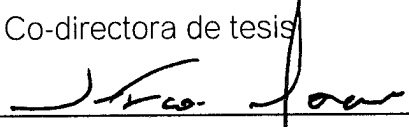
Octubre, 2020

**“Estrategia de 2 pasos para el transporte seguro interhospitalario de  
pacientes con sospecha de COVID-19”**

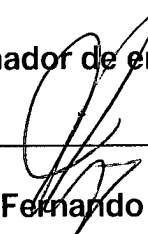
Aprobación de la tesis:

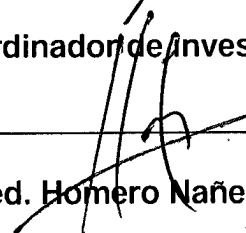
  
\_\_\_\_\_  
**Dr. med. Adrián Camacho Ortiz**

Director de tesis  
  
\_\_\_\_\_  
**Dra. Elvira Garza González**

Co-directora de tesis  
  
\_\_\_\_\_  
**Dr. Juan Francisco Moreno Hoyos**

**Coordinador de enseñanza**

  
\_\_\_\_\_  
**Dr. med. Juan Fernando Góngora Rivera**  
**Coordinador de investigación**

  
\_\_\_\_\_  
**Dr. med. Homero Nañez Terreros**  
**Profesor titular del programa**

  
\_\_\_\_\_  
**Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez**  
**Subdirector de Estudios de Posgrado**

## **DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS**

A mis padres, Angel y Aida, quienes me han estado acompañándome a lo largo de este camino, dándome su apoyo incondicional y sus consejos permitiéndome alcanzar mis metas.

A mis hermanas, Angélica, Claudia y Raquel, quienes han sido ejemplo a seguir al elegir su propio camino y esforzarse para cumplir con sus objetivos.

A mi asesor de tesis, Dr. Adrián Camacho, quien a pesar de todas las dificultades durante estos 4 años continuó confinado en mí, ayudándome a encontrar soluciones para los obstáculos que ha habido durante este proceso.

Al departamento de Infectología quienes me han brindado su apoyo en los proyectos planteados, sin ellos no habría podido realizar este proyecto de tesis.

## Tabla de contenido

Índice de tablas.....	5
Índice de figuras.....	6
Lista de abreviaturas.....	7
Capítulo I .....	8
Capítulo II .....	10
1.1 SARS-CoV-2.....	10
1.2 Enfermedad por coronavirus-2019 .....	10
1.3 Métodos diagnósticos específicos.....	11
1.4 Otros métodos diagnósticos .....	13
1.5 Atención intrahospitalaria de pacientes .....	14
1.6 Definición del problema.....	15
1.7 Definiciones .....	16
1.8 Justificación .....	16
1.9 Propuesta.....	17
Capítulo III .....	18
3.1 Hipótesis Alternativa.....	18
3.2 Hipótesis nula .....	18
Capítulo IV .....	19
4.1 Objetivo general.....	19
4.2 Objetivos secundarios .....	19
Capítulo V .....	20
5.1 Criterios de inclusión.....	20
5.2 Criterios de exclusión .....	20
5.3 Análisis de resultados .....	21
Capítulo VI .....	22
Capítulo VII .....	30
Capítulo VIII .....	38
Capítulo IX.....	39
9.1 Consideraciones éticas .....	39
9.2 Carta de Consentimiento.....	39
9.3 Confidencialidad.....	39
Capítulo X .....	41
Capítulo XI .....	47

## Índice de tablas

<b>Tabla</b>	<b>Página</b>
1. Características demográficas y comorbilidades de los Pacientes incluidos.....	22
2. Comparación de características basales de pacientes sometidos a ambas estrategias de PCR .....	24
3. Comparación entre desenlaces clínicos durante hospitalización.....	25
4. Diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 por número de pruebas empleadas.....	26
5. Principales diagnósticos de egreso .....	27

## Índice de figuras

<b>Figura</b>	<b>Página</b>
1. Diagnósticos infecciosos de egreso .....	28
2. Diagnósticos cardiovasculares de egreso.....	29
3. Diagnósticos neumológicos de egreso.....	30

## Lista de abreviaturas

<b>AEMA</b>	Alta Especialidad y Medicina Avanzada
<b>ADN</b>	Ácido desoxirribonucleico
<b>ADNc</b>	Ácido desoxirribonucleico complementario
<b>ARN</b>	Ácido ribonucleico
<b>COVID-19</b>	Enfermedad por Coronavirus-2019
<b>CoV</b> s	Coronaviridae
<b>CRISPR</b>	Repeticiones Palindrómicas Cortas Agrupadas y Regularmente Espaciadas
<b>ddPCR</b>	Reacción en Cadena de la Polimerasa digital gota
<b>Gen E</b>	Gen de la proteína de envoltura
<b>Gen N</b>	Gen de la nucleocapside
<b>Gen RdRp</b>	ARN polimerasa dependiente de ARN
<b>R0</b>	Número reproductivo básico
<b>RT-PCR</b>	Reacción en Cadena de la Polimerasa con Transcriptasa Inversa
<b>SARS</b>	Síndrome respiratorio agudo severo
<b>SARS-CoV-2</b>	Síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2

# Capítulo I

## Resumen

### **Antecedentes:**

La pandemia causada por SARS-CoV-2 representa una carga importante en los sistemas de salud en todo el mundo debido a su transmisibilidad, así como a la susceptibilidad de la población mundial y su virulencia en población con factores de riesgo.

La principal preocupación relacionada con las pruebas diagnósticas a través de amplificación de ácidos nucleicos son los falsos negativos los cuales, en diversos estudios se han encontrado hasta del 8.5% (3.4 a 19.6%).<sup>8</sup> Tomando en cuenta la incidencia cada vez mayor de COVID-19, así como la presentación de casos atípicos, es necesario la implementación de estrategias que enmienden los resultados falsos negativos permitiendo disminuir la exposición de los pacientes que requieran de hospitalización debido a otra causa diferente a COVID-19.

### **Objetivo**

Determinar la proporción de pacientes detectados positivos con SARS-CoV-2 con las estrategias de uno y dos pasos.

### **Material y métodos:**

Es un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y analítico en el que se compara el grupo de pacientes valorados por la estrategia previa la cual consistía de 1 prueba (RT-PCR para SARS-CoV-2) contra el grupo de la estrategia de 2 pasos el cual consiste en toma de 2 muestra por hisopado nasal o aspirado traqueal para realizar PCR para SARS-CoV-2, separadas por 24 horas, a los



pacientes con síntomas respiratorios o sistémicos en quienes se sospecha de un diagnóstico alternativo y que acuden a la torre AEMA para valoración, permaneciendo en un área intermedia para vigilancia así como para continuar su abordaje diagnóstico y tratamiento.

### **Resultados:**

A partir de marzo hasta julio del 2020 acudieron a valoración a la torre AEMA un total de 192 pacientes. No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, sin embargo, el grupo de pacientes con una sola prueba de PCR negativa tenía mayor antecedente de tabaquismo (42.9% vs. 16.5%,  $P = 0.029$ ).

Al comparar las proporciones de las muestras tomadas en ambos grupos para la detección de SARS-CoV-2 no se encontró diferencia estadísticamente significativa.

En ambas estrategias, el principal diagnóstico de egreso fue infeccioso, en 13 (92.2%) de los pacientes que recibieron una prueba y 76 (62.8%) de los que recibieron dos, seguido por cardiovascular, en 21 (17.4%), y neumológico, en 21 (17.4%), de los pacientes con dos pruebas de PCR empleadas.

### **Conclusión:**

En nuestro estudio, la incidencia de infección por SARS-CoV-2 en sujetos con síntomas respiratorios con un diagnóstico alternativo fue del 0.6%, de 0% en la estrategia de dos pasos y 7.1% en la estrategia de un paso. Sin embargo, no encontramos diferencias en la proporción de pacientes identificados con la infección entre ambas pruebas. Tampoco encontramos diferencias en la mortalidad entre ambas pruebas.

## Capítulo II

### Introducción

#### 1.1 SARS-CoV-2

El SARS-CoV-2 es un virus de ARN de sentido positivo, no segmentado y que posee envoltura con bicapa lipídica. Forma parte de la familia CoVs siendo miembro de los  $\beta$ -CoVs quienes junto con los  $\alpha$ -CoVs— son conocidos por causar infecciones respiratorias, entéricas, hepáticas y neurológicas en humanos.<sup>1</sup> La transmisión ocurre principalmente de persona a persona a través de secreciones (transmisión por gotas y contacto), incluso en pacientes asintomáticos o en periodo de incubación.<sup>2</sup> El periodo de incubación reportado para el virus es de 5.2 días (IC95% 4.1-7.0) y un número básico de reproducción (número esperado de casos secundarios producido por único patógeno en una población completamente susceptible,  $R_0$ ) de 2.2 (CI95% 1.4-3.9).<sup>3</sup>

#### 1.2 Enfermedad por coronavirus-2019

En los primeros reportes de COVID-19, los principales síntomas reportados fueron fiebre, tos y mialgias o fatiga, menos frecuentemente también se reportaron expectoración, cefalea, hemoptisis y diarrea.<sup>3</sup> La mayoría de los casos reportados se consideraron leves — clasificándose respecto a datos de dificultad respiratoria, hipoxemia o infiltrados pulmonares mayores al 50%— y autolimitados a 1-2 semanas, pero hasta 13.8% de los casos se han clasificado como severos y 4.7% casos críticos.<sup>3</sup> Los factores de riesgo relacionados a mal pronóstico son

enfermedad cardiovascular, diabetes, enfermedad respiratoria crónica, hipertensión y cáncer.<sup>4,5</sup>

### 1.3 Métodos diagnósticos específicos

Los métodos de detección específicos para SARS- se dividen principalmente en cuatro tipos, que incluyen cultivo de virus, detección de ácido nucleico, detección de antígeno y detección de anticuerpos. El cultivo viral es reservado principalmente para propósitos de investigación científica debido a las precauciones y condiciones que se debe de tener para su manejo (Campana de bioseguridad tipo 3). Utilizando un medio de cultivo de células epiteliales de vía aérea se pueden observar cambios citopáticos específicos a través de microscopía electrónica.<sup>6</sup> La detección de antígenos específicos de SARS-CoV-2 a través de kits comerciales ha demostrado tener menor sensibilidad — y no descarta la infección por SARS-CoV-2— comparado con las pruebas de ácidos nucleicos, pero con resultados más rápidos y accesibles.<sup>7</sup> Las pruebas de detección de anticuerpos nos pueden ayudar a identificar a quienes han tenido la infección por SARS-CoV-2 así como quienes tienen infección actual de más de 3 semanas de duración.<sup>8</sup>

Actualmente, las pruebas de ácidos nucleicos son el principal método para el diagnóstico de COVID-19. Entre los métodos desarrollados se encuentra la amplificación de ARN a través de RT-PCR, amplificación isotérmica, PCR gota digital (ddPCR), ensayos basados en CRISPR y secuenciación de siguiente generación.<sup>9</sup> Estos métodos implica la transcripción inversa de ARN de SARS-CoV-2 en cadenas de ADN complementarias (ADNc), seguido de la amplificación

de regiones específicas del ADNc. Los métodos de amplificación isotérmica desarrollados dependen del ciclo automático de desplazamiento de las cadenas para la síntesis de ADN utilizando 5 sets de cebadores dirigidos hacia los genes spike y orf1ab. Presenta la ventaja que es un método rápido, sensible y con un límite de detección bajo.<sup>12</sup> Los ensayos ddPCR utilizan miles de gotitas emulsificadas en una mezcla de agua y aceite para realizar en cada una ellas reacciones de cadenas de polimerasa independientes logrando detectar al virus incluso en un bajo número de copias.<sup>10</sup> Los ensayos basados en CRISPR funciona amplificando secuencias genéticas y programando una molécula CRISPR para detectar la presencia de una secuencia genética específica en una muestra logrando detectar el virus rápidamente, con alta especificidad incluso en un número bajo de copias.<sup>13</sup>

Entre los genomas virales relacionados con el SARS-CoV-2, se descubrieron tres regiones que tenían secuencias conservadas y son en las que se basan la mayoría de las pruebas de reacción en cadena de polimerasa: 1) el gen RdRP (gen de la ARN polimerasa dependiente de ARN) en la región ORF1ab de marco de lectura abierto, 2) el gen E (gen de la proteína de la envoltura) y 3) el gen N (gen de la proteína nucleocápside). El ácido nucleico del SARS-CoV-2 se puede detectar en muestras de frotis nasal y faríngeo, líquido de lavado broncoalveolar, esputo, aspirados bronquiales, sangre, frotis anal y otras muestras mediante una RT-PCR.<sup>8</sup>

En múltiples estudios se ha encontrado que la sensibilidad varía dependiendo de diferentes factores. Los objetivos genéticos que se usen y si se usan múltiples pruebas genéticas en combinación — límite técnico de detección de 3.6 copias

por reacción para el gen RdRP, 3.9 copias por reacción para los genes E y 8.3 copias por reacción para el gen N—. <sup>14</sup> Además, se ha determinado que sensibilidad de las PCR, en la práctica clínica varía, según el sitio y la calidad del muestreo: 93% para lavado broncoalveolar, 72% para esputo, 63% para hisopos nasales y solo 32% para hisopos de garganta. <sup>15</sup> La precisión también puede variar según la etapa de la enfermedad y el grado de multiplicación o eliminación viral. <sup>19</sup>

En nuestro hospital, las muestras son obtenidas a través de hisopado nasal utilizando un hisopo de dacrón, o una muestra a través de aspirado traqueal en caso de que el paciente se encuentre con intubación orotraqueal. El método de extracción es automatizado empleando Seegene Nimbus IVD o mediante columna utilizando el QIAamp Viral RNA mini Kit de Qiagen. Posteriormente, se realiza PCR en tiempo real con amplificación de genes E y RdRp utilizando el Equipo OneStep Plus Applied Biosystems (Thermo Fisher).

#### 1.4 Otros métodos diagnósticos

Desde el inicio de la pandemia se ha demostrado la alta sensibilidad de la tomografía computarizada de tórax para detectar pacientes con probable COVID-19. La sensibilidad reportada ha sido de 86-98% lo cual se ha utilizado para compensar la tasa de falsos negativos de la RT-PCR, tomando con reservas debido a su baja especificidad (26%). Las principales alteraciones encontradas son infiltrados en vidrio despulido periférico bilateral progresando a patrón empedrado y consolidaciones alveolares bilaterales. <sup>8</sup>

## 1.5 Atención intrahospitalaria de pacientes

La Torre de Alta Especialidad y Medicina Avanzada (AEMA) del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” fue rediseñada para la atención del paciente hospitalizado con síntomas respiratorios. En esta unidad acuden los pacientes referidos de otras instituciones, o pacientes que acuden por cuenta propia al hospital, los cuales han presentado algún síntoma respiratorio para su evaluación y tratamiento en caso de ser hospitalizados. Los pacientes que requieren de atención intrahospitalaria son ingresados de primera instancia en el área de admisión donde se inicia su abordaje diagnóstico y tratamiento. Todos los pacientes con síntomas como disnea, rinorrea, fiebre, odinofagia, cefalea, mialgias y artralgias son evaluados, decidiéndose por parte del equipo médico, si cumplen la definición operacional, la toma de muestra por hisopado nasal o, en caso de estar intubado, aspirado traqueal para realizar PCR para SARS-CoV-2. En quienes se detecta SARS-CoV-2 por PCR, son internados en diferentes áreas dependiendo de su gravedad: Para casos leves, la sala general de AEMA en el cuarto piso de la torre los pacientes se encuentran en cuartos individuales, con medidas de protección de contacto y por gotas; si los pacientes se encuentran con algún signo de gravedad —con alto requerimiento de oxígeno, choque séptico, alteración de la conciencia, entre otros— son trasladados a la unidad de cuidados intensivos localizada en tercer piso de la torre. En caso de resultar no detectado, y sospechar de un diagnóstico alternativo, tomamos una nueva muestra a través de hisopado o aspirado traqueal para PCR para SARS-CoV-2. En caso de

resultar no detectado nuevamente, el paciente es trasladado dependiendo de la severidad a cualquiera de los siguientes servicios: Medicina interna 3, Unidad de cuidados intensivos adultos o Unidad de cuidados intensivos pediátricos.

Cabe destacar que la Torre de Alta Especialidad y Medicina Avanzada (AEMA) está dividida en áreas de alto, moderado y bajo riesgo de exposición a COVID-19. Las áreas de alto riesgo son en las que el personal médico se encuentra en contacto con pacientes con diagnóstico o sospecha de COVID-19 por lo que en estas áreas es obligatorio el uso de equipo de protección personal —que es nuestra institución consiste en overall, doble guante, respirador N95, cubrezapato, y careta o goggles—. Las áreas de riesgo intermedio consisten en espacios para el personal médico y administrativo aledañas a las áreas dedicadas a la atención de pacientes y en éstas se utilizan medidas de protección por contacto. Por último, en las áreas de bajo riesgo no hay contacto con pacientes incluyendo áreas verdes, comedor y áreas de descanso.

## 1.6 Definición del problema

La principal preocupación relacionada con las pruebas diagnósticas a través de amplificación de ácidos nucleicos son los falsos negativos. En una revisión sistémica reciente por Arevalo-Rodríguez et al. — donde se incluyeron 5 estudios los cuales evaluaban la RT-PCR independiente de la marca / fabricante, el método de extracción de ARN utilizado, el número de ensayos de genes objetivos evaluados y el valor umbral del ciclo para la positividad— se encontró que la estimación agrupada de falsos negativos resultó de 8.5% (3.4 a 19.6%).<sup>16</sup> Tomando en cuenta la incidencia cada vez mayor de COVID-19, así como la

presentación de casos atípicos, es necesario la implementación de estrategias que enmienden los resultados falsos negativos permitiendo disminuir la exposición de los pacientes que requieran de hospitalización debido a otra causa diferente a COVID-19.

### 1.7 Definiciones

Estrategia de 2 pasos: Método para el transporte interhospitalario de pacientes en el cuál transicionan por un área intermedia previa a la hospitalización. Consiste en la toma de muestras por hisopado nasal separadas por 24 horas además de vigilancia durante su estancia intrahospitalaria de síntomas relacionados a COVID-19 en pacientes que acudan a urgencias del Hospital Universitario o a la Torre de Alta Especialidad y Medicina Avanzada con síntomas respiratorios (rinorrea, anosmia, tos, disnea), fiebre, cefalea, mialgias y artralgias en los cuales se sospeche de un diagnóstico alternativo por el médico tratante.

### 1.8 Justificación

Desde el inicio de la pandemia por SARS-CoV-2 se han desarrollado métodos diagnósticos a los cuales se han detectado ventajas y desventajas para su uso. Incluso se han implementado estrategias utilizando la tomografía computarizada para detectar cambios radiográficos sugestivos de COVID-19.

Debido a que la pandemia de COVID-19 causa una carga importante en los sistemas de salud en todo el mundo, y considerando que un caso perdido de COVID 19 podría tener graves consecuencias en varios niveles, es necesario implementar estrategias que minimicen el riesgo de casos falsos negativos



permitiendo disminuir la exposición de los pacientes que requieran de hospitalización debido a una causa diferente a COVID-19.

### 1.9 Propuesta

Se propone una estrategia 2 pasos para el aislamiento (procesos de movilización y traslado) de los pacientes con baja probabilidad de ser diagnosticados con COVID-19 —sin exponer a otros pacientes a un riesgo de contagio— permitiendo continuar su abordaje y tratamiento.

## **Capítulo III**

### **Hipótesis**

#### **3.1 Hipótesis Alterna**

Existe diferencia en la proporción de pacientes diagnosticados con COVID-19 entre el grupo de pacientes con síntomas respiratorios valorados con la estrategia de 2 pasos (pruebas de reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa (rt-PCR) negativas y vigilancia intrahospitalaria) comparado con la realización de 1 prueba RT-PCR.

#### **3.2 Hipótesis nula**

No existe diferencia en la proporción de pacientes diagnosticados con COVID-19 entre el grupo de pacientes con síntomas respiratorios valorados con la estrategia de 2 pasos (pruebas de reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa (rt-PCR) negativas y vigilancia intrahospitalaria) comparado con la realización de 1 prueba RT-PCR.

## **Capítulo IV**

### **Objetivos**

#### 4.1 Objetivo general

Determinar la proporción de pacientes detectados positivos con SARS-CoV-2 con las estrategias de uno y dos pasos.

#### 4.2 Objetivos secundarios

1. Determinar los diagnósticos alternativos más frecuentes en la muestra estudiada.
2. Determinar la media de estancia intrahospitalaria en pacientes que ingresen en la estrategia de 2 pasos.
3. Determinar las principales comorbilidades asociadas en los pacientes reclutados.

## Capítulo V

### Material y métodos

Diseño

Estudio retrospectivo, observacional, descriptivo, comparativo y analítico.

#### 5.1 Criterios de inclusión

Se incluirá a los pacientes con las siguientes características:

1. De cualquier edad.
2. Que hayan presentado síntomas respiratorios (rinorrea, anosmia, tos, disnea), fiebre, cefalea, mialgias y artralgias.
3. Pacientes que hayan ingresado a Torre de Alta Especialidad y Medicina Avanzada (AEMA) del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.
4. Que cuenten al menos con 1 resultado negativos para PCR para SARS-CoV-2.
5. En quienes se considera un diagnóstico alternativo a COVID-19

#### 5.2 Criterios de exclusión

1. Pacientes a quienes no se encuentre documentado su evolución y tratamiento en expediente clínico físico o expediente clínico electrónico.

2. Pacientes con antecedente de exposición de alto riesgo a paciente diagnosticado con COVID-19 confirmado.

### 5.3 Análisis de resultados

Se realizó un análisis univariado descriptivo de las variables por medio de frecuencias y porcentajes para las variables categóricas, o mediana (rango intercuartil) para variables continuas, previa detección de la distribución no paramétrica de las variables por medio de la prueba de Kolmogórov-Smirnov. Para la comparación de proporciones en variables categóricas, se utilizaron las pruebas de Chi cuadrada de Pearson o test exacto de Fisher. La comparación entre variables continuas se llevó a cabo con la prueba de U de Mann-Whitney. Se consideró un valor de  $P$  menor a 0.05 como estadísticamente significativo. Los datos fueron recolectados por medio de una base de MS Excel 2017 y fueron procesados y analizados por medio del paquete estadístico IBM SPSS versión 23.

## Capítulo VI

### Resultados

A partir de marzo hasta julio del 2020 acudieron a valoración a la torre AEMA un total de 192 pacientes provenientes de Monterrey y municipios aledaños quienes presentaron algún síntoma respiratorio superior (rinorrea, anosmia, tos, odinofagia), síntoma sistémico (fiebre, astenia, mialgias, artralgias) o disnea, pero con sospecha de un diagnóstico alternativo diferente a COVID-19.

Se incluyeron en total 135 sujetos, 66 (48.9%) hombres y 69 (51.1%) mujeres, con una mediana de edad de 57 (34-69) años. En la tabla 1 se describen las principales características demográficas y comorbilidades de los pacientes.

**Tabla 1.** Características demográficas y comorbilidades de los pacientes incluidos.

<b>Variable</b>	<b>n=135</b>
<b>Género</b>	
<b>Masculino</b>	66 (48.9%)
<b>Femenino</b>	69 (51.1%)
<b>Edad (años)</b>	57 (34-69)
<b>Enfermedad cardiovascular</b>	19 (14.1%)
<b>Diabetes mellitus tipo 2</b>	45 (33.3%)

<b>Hipertensión arterial</b>	42 (31.1%)
<b>Neumopatía crónica</b>	18 (13.3%)
<b>Cáncer</b>	18 (13.3%)
<b>Enfermedad renal crónica</b>	20 (14.8%)
<b>Obesidad</b>	14 (10.4%)
<b>Tabaquismo</b>	26 (19.3%)
<b>Infección por VIH</b>	9 (6.7%)

Del total, 14 (8.4%) se realizaron una prueba que PCR que resultó negativa y el resto tuvieron dos pruebas de PCR negativas. No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, sin embargo, el grupo de pacientes con una sola prueba de PCR negativa tenía mayor antecedente de tabaquismo (42.9% vs. 16.5%,  $P = 0.029$ ) (tabla 2).

**Tabla 2.** Comparación de características basales de pacientes sometidos a ambas estrategias de PCR

Variable	Estrategia		P
	1 prueba PCR (-) n = 14	2 pruebas PCR (-) n = 121	
<b>Género</b>			0.298
<b>Masculino</b>	5 (35.7%)	61 (50.4%)	
<b>Femenino</b>	9 (64.3%)	60 (49.6%)	
<b>Edad (años)</b>	64.5 (34.7-75)	56 (33.5-68)	0.425
<b>Enfermedad cardiovascular</b>	2 (14.3%)	17 (14%)	>0.999
<b>Diabetes mellitus tipo 2</b>	4 (28.6%)	41 (33.9%)	0.774
<b>Hipertensión arterial</b>	4 (28.6%)	38 (31.4%)	>0.999
<b>Neumopatía crónica</b>	1 (7.1%)	17 (14%)	0.692
<b>Cáncer</b>	1 (7.1%)	17 (14%)	0.692
<b>Enfermedad renal crónica</b>	2 (14.3%)	18 (14.9%)	>0.999
<b>Obesidad</b>	0 (0%)	14 (11.6%)	0.360



<b>Tabaquismo</b>	6 (42.9%)	20 (16.5%)	0.029
<b>Infección por VIH</b>	1 (7.1%)	8 (6.6%)	>0.999

No encontramos diferencias en la mediana de días en estancia intermedia (4.5 vs. 3 días,  $P = 0.064$ ) ni de estancia hospitalaria (5.5 vs. 6 días,  $P = 0.519$ ). La incidencia de defunciones fue mayor, pero no estadísticamente significativa, en pacientes sometidos a dos pruebas (21.4% vs. 9.9%,  $P = 0.190$ ) (tabla 3).

Tabla 3. Comparación entre desenlaces clínicos durante hospitalización.

<b>Variable</b>	<b>Estrategia</b>		<b>P</b>
	<b>1 prueba</b>	<b>2 pruebas</b>	
	<b>PCR</b>	<b>PCR</b>	
<b>Días en área intermedia</b>	4.5 (3-6)	3 (2-5)	0.064
<b>Días de estancia hospitalaria</b>	5.5 (4-7.2)	6 (4-9.5)	0.519
<b>Defunción</b>	3 (21.4%)	12 (9.9%)	0.190

Solamente en un paciente de todo el estudio se confirmó el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 (0.7%), perteneciente al grupo de pacientes que recibieron una prueba de PCR (7.1%). Sin embargo, no encontramos alguna diferencia significativa en las proporciones de pacientes en quienes se detectó SARS-CoV-2 entre estrategias empleadas (tabla 4). La estrategia de dos pasos tuvo una sensibilidad del 0%, especificidad del 100%, un valor predictivo positivo de 0% y un valor predictivo negativo de 100%.

Tabla 4. Diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 por número de pruebas empleadas.

Variable	Estrategia		P
	1 prueba	2 pruebas	
	PCR	PCR	
<b>Diagnóstico de COVID-19 (por grupos)</b>	1 (7.1%)	0 (0%)	0.104
<b>Diagnóstico de COVID-19 (total)</b>	121 (0.7%)	135 (0%)	>0.999

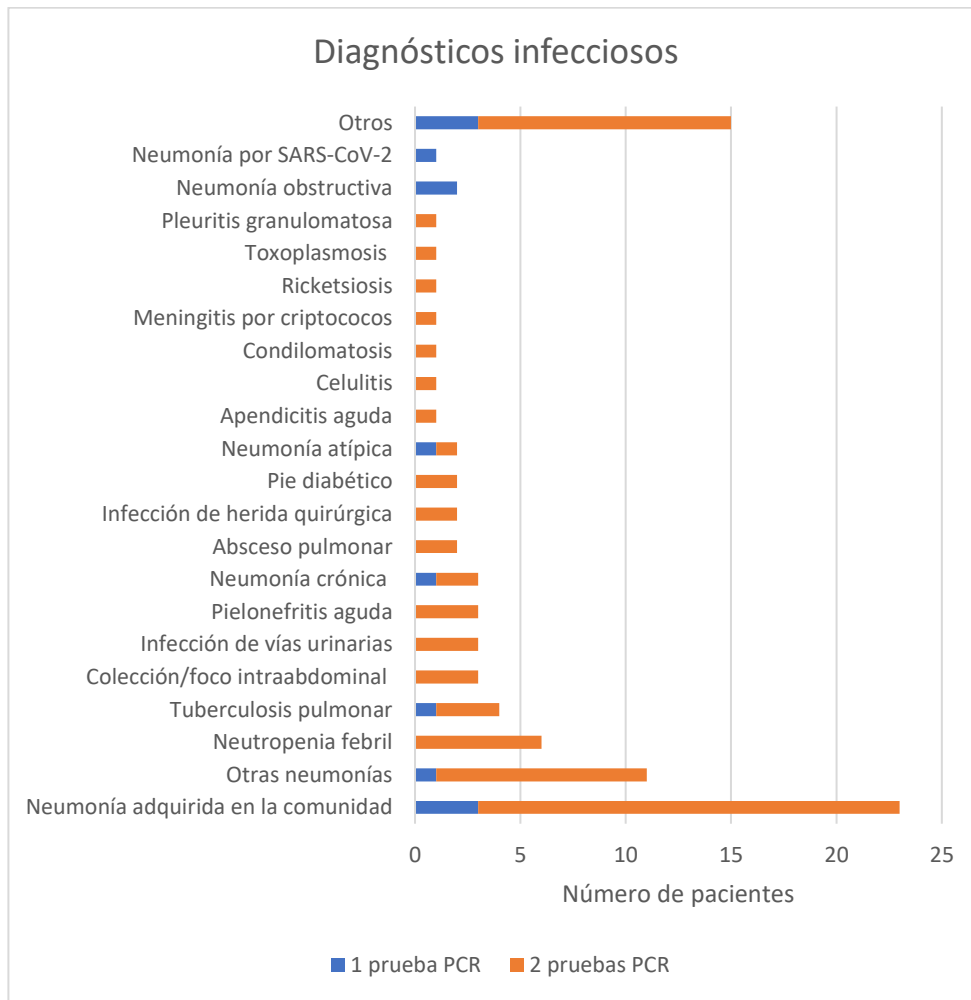
En ambas estrategias, el principal diagnóstico de egreso fue infeccioso, en 13 (92.2%) de los pacientes que recibieron una prueba y 76 (62.8%) de los que recibieron dos, seguido por cardiovascular, en 21 (17.4%), y neumológico, en 21 (17.4%), de los pacientes con dos pruebas de PCR empleadas (tabla 5).

**Tabla 5.** Principales diagnósticos de egreso.

<b>Variable</b>	<b>Estrategia</b>	
	<b>1 prueba PCR n=14</b>	<b>2 pruebas PCR n=121</b>
<b>Diagnóstico de egreso</b>		
<b>Infeccioso</b>	13 (92.2%)	76 (62.8%)
<b>Cardiovascular</b>	0 (0%)	21 (17.4%)
<b>Neumológico</b>	0 (0%)	8 (6.6%)
<b>Gastrointestinal</b>	0 (0%)	4 (3.3%)
<b>Oncológico</b>	0 (0%)	3 (2.5%)
<b>Neurológico</b>	0 (0%)	2 (1.7%)
<b>Trauma</b>	0 (0%)	1 (0.8%)
<b>Otro</b>	1 (7.7%)	6 (5%)

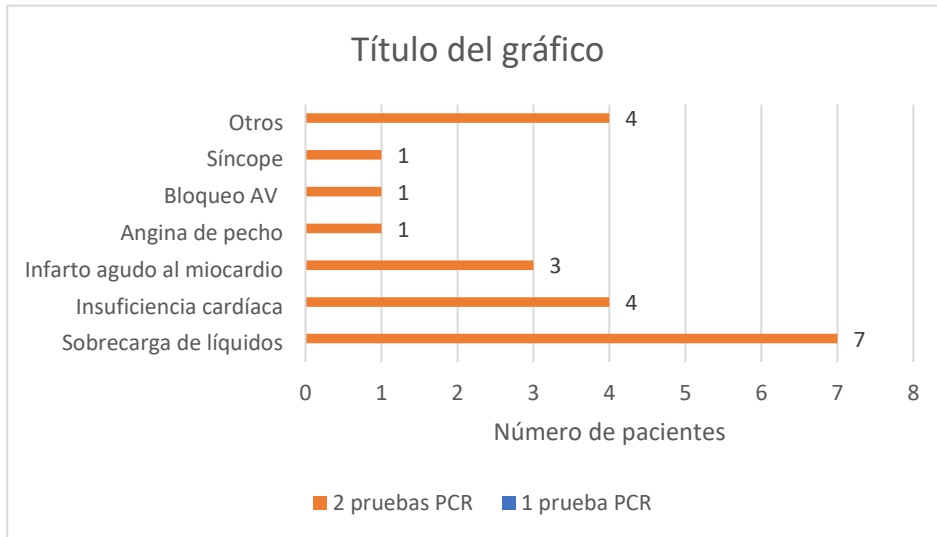
El principal diagnóstico infeccioso específico de egreso en ambos grupos fue la neumonía adquirida en la comunidad, en 3 pacientes con una prueba y 20 pacientes con dos pruebas. En general, el principal diagnóstico de egreso fueron neumonías (en 9 y 34 pacientes, respectivamente) (gráfica 1).

**Gráfica 1. Diagnósticos infecciosos de egreso.**

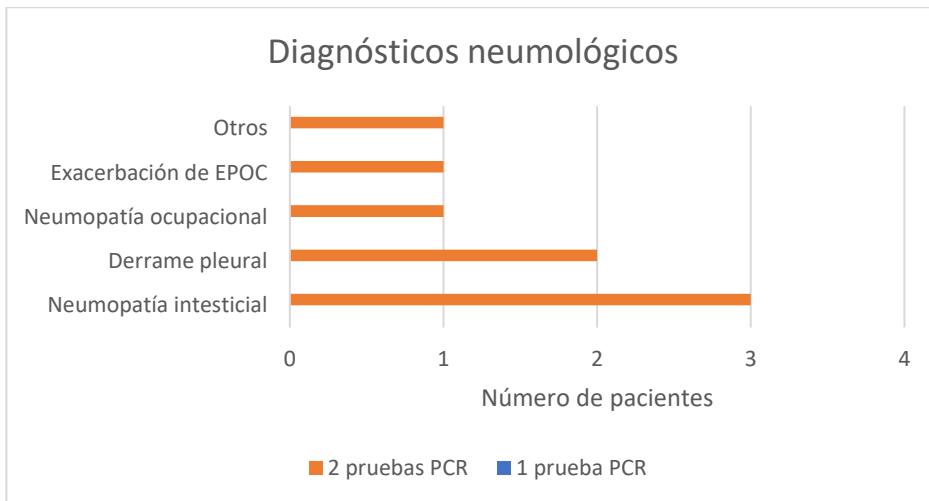


En los pacientes con dos pruebas que recibieron un diagnóstico cardiovascular de egreso (gráfica 2), el principal fue una sobrecarga de líquidos secundaria a insuficiencia renal (n = 7), seguida de insuficiencia cardíaca (n = 4) e infarto agudo al miocardio (n = 3). De los que recibieron un diagnóstico neumológico (gráfica 3), el principal fue neumopatía intersticial (n = 3), seguido de derrame pleural (n = 2).

Gráfica 2. Diagnósticos cardiovasculares de egreso.



Gráfica 3. Diagnósticos neumológicos de egreso.



## Capítulo VII

### Discusión

La pandemia por la enfermedad por el coronavirus 19 (COVID-19) causado por el coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) amenaza al mundo en el contexto actual, por lo que cobra relevancia la realización de pruebas que permitan identificar personas con la infección, con la finalidad de ofrecerles un adecuado tratamiento de acuerdo con la severidad de sus síntomas y poder aislarlas correctamente, previniendo la aparición de focos.

En el ámbito hospitalario esto es muy importante, debido a que la adecuada identificación de pacientes infectados permite el aislamiento en un área distinta al resto de los pacientes, sin embargo, un fallo en este proceso puede ocasionar la aparición de brotes desprevénidos en diversas áreas del hospital. En un reporte por Li et al (17) al inicio de la pandemia, que incluyó 610 pacientes con COVID-19, se encontró una alta tasa de falsos negativos por resultados de reacción de cadena de la polimerasa de transcripción reversa en tiempo real (RT-PCR) para la detección de SARS-CoV-2. El objetivo de nuestro estudio fue evaluar la experiencia con dos estrategias de evaluación de SARS-CoV-2 en pacientes ingresados con síntomas respiratorios en nuestro centro, en donde se utilizó una estrategia de dos pasos con la aplicación de dos pruebas contra una estrategia de un solo paso.

Se incluyeron un total de 165 pacientes ingresados con síntomas respiratorios al AEMA, 51.1% mujeres y 48.9% varones, con una mediana de edad de 57 (34-69) años. Dentro de sus principales comorbilidades se encontraban diabetes mellitus tipo 2 (33.3%), hipertensión arterial (31.1%). De estos, en 14 (8.4%) se empleó la estrategia de un paso y en el resto 91.6% la de dos pasos. El antecedente de tabaquismo fue significativamente mayor en pacientes sometidos a una estrategia. No encontramos diferencia en la mediana de días de estancia intermedia y de estancia hospitalaria.

Se confirmó el diagnóstico de SARS-CoV-2 en un paciente en todo el estudio, perteneciente al grupo de estrategia de un paso. Dicho paciente fue un hombre de 76 años con antecedente de hipertensión arterial que no desarrolló síntomas durante su hospitalización y que fue trasladado a vigilancia al área de medicina interna 3, donde se confirmó el diagnóstico, se identificó con neumonía por SARS-CoV-2 y fue regresado al AEMA. Tuvo una estancia en área intermedia de 3 días y 5 dentro del hospital, después de los cuales falleció.

Dentro de los principales diagnósticos de egreso de los pacientes se encontraron los infecciosos en primer lugar, seguido de los cardiovasculares y neumológicos (estos últimos dos detectados únicamente en pacientes con la estrategia de dos pasos). El principal diagnóstico infeccioso fue la neumonía por cualquier causa, principalmente la adquirida en la comunidad. Otras causas principales de infección fueron la neutropenia febril, la tuberculosis pulmonar, la infección del tracto urinario e infección con foco abdominal.

De los diagnósticos cardiovasculares, el más frecuente fue la sobrecarga de líquidos, seguida de la insuficiencia cardíaca y el infarto al miocardio. La neumopatía intersticial fue el principal diagnóstico neumológico que ameritó ingreso y observación por sospecha de infección por SARS-CoV-2.

A pesar de que identificamos una mortalidad el doble de mayor en pacientes con la estrategia de un paso, no fue estadísticamente significativa (21.4% vs. 9.9%,  $P = 0.190$ ).

Dada la extensión y consecuencias a nivel de salud pública de la pandemia actual por COVID-19, la detección oportuna e identificación de sujetos portadores y sospechosos de infección por SARS-CoV-2 se vuelve imperativo, sobre todo en el ámbito hospitalario. El diagnóstico final se fía en la positividad de la prueba de RT-PCR para la presencia de COVID-19 (18,19). Debido a la alta infectividad de COVID-19, los métodos diagnósticos precisos y rápidos son requeridos urgentemente para identificar, aislar y tratar pacientes lo más pronto posible, lo cual puede reducir las tasas de mortalidad y el riesgo de contaminación pública (20). Sin embargo, aún no es claro si la RT-PCR es el método estándar de oro y si los falsos positivos o negativos son comunes.

Se han documentado casos en los que se realiza una prueba con resultados falsos positivos (21), incluso en múltiples ocasiones (22,23). Incluso se ha descrito la variabilidad y potencial inestabilidad de los resultados de las pruebas



de RT-PCR a especímenes de hispado faríngeo en pacientes con COVID-19, que sugieren que dicha prueba no debiese ser considerada como el único indicador par diagnóstico, tratamiento, aislamiento, alta y transferencia en pacientes hospitalizados clínicamente diagnosticados con COVID-19 (17). Debido a que la RT-PCR consume tiempo y algunas muestras pueden contener sustancias virales limitadas o ausentes, se ha sugerido que en sujetos con síntomas clínicos, características epidemiológicas y TC de tórax con características compatibles con neumonía viral compatible con infección por COVID-19, se debe considerar aislamiento y tratamiento incluso ante resultados de RT-PCR negativos (24).

Zhang J et al (25) realizó un reporte donde se compararon una proporción elevada de pacientes (de 16.4% en su estudio) tenían resultados negativos de RT-PCR al inicio, sin embargo, aquellos pacientes que dieron positivo tuvieron una tendencia a progresar a casos más severos, lo que pudiera asociarse a una evolución más rápida de la enfermedad de forma más temprana, o la detección de pacientes en etapas más tardías. Por ello, sugiere que el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 no debe ser excluido en pacientes con resultados negativos por RT-PCR, especialmente en quienes han presentado manifestaciones clínicas típicas de la enfermedad, y que se deben realizar pruebas confirmatorias repetidas e identificar individuos potencialmente infectados.

Tahamtan y Ardebili (26) hicieron alusión a los principales problemas que afectan los resultados de la RT-PCR. Uno de los principales es el riesgo importante de

resultados de falsos positivos y falsos negativos. Wang et al (27) reportaron que muchos pacientes sospechosos con características clínicas típicas de COVID-19 e imágenes específicas idénticas por TC no fueron diagnosticados. Por ello, un resultado negativo no excluye la posibilidad de infección de COVID-19 y no debe ser utilizado como criterio absoluto para el tratamiento o decisiones acerca del abordaje en el paciente. Por ello, la prueba siempre debe incluir las manifestaciones clínicas de la enfermedad, y posiblemente también la realización de TC en búsqueda de un cuadro compatible con neumonía viral por SARS-CoV-2, tal como lo proponen Hao et al (24).

Algunos de los factores que afectan los resultados se discuten a continuación. Primero, puede existir variabilidad en la secuenciación de RNA en los primers para diferentes genes utilizado por la RT-PCR. Esto se ha hecho notar después de identificar la diversidad genética y la rápida evolución de SARS-CoV-2 a través de diferentes reportes (29,30). Los resultados falsos negativos pueden ocurrir por mutaciones en el primer y sondear regiones objetivo en el genoma del virus. A pesar de que se ha buscado la mayor precisión posible basado en regiones conservadas del genoma viral, la variabilidad puede causar discordancias entre los primers y las sondas y las secuencias objetivo pueden disminuir el rendimiento del ensayo y promover la aparición de falsos negativos. Para ello, es importante la utilización de amplificación de múltiples genes objetivo, así como la práctica del laboratorio y las destrezas del personal (26).

La región anatómica de la muestra también cobra relevancia para la identificación del virus. Yang et al (30) reportaron que el esputo es la muestra más certera para el diagnóstico de COVID-19, seguido del hisopado nasal, mientras que el hisopado faríngeo no era recomendado. También se sugirió el uso de fluidos de lavado bronquioalveolar, sin embargo, no son muy prácticos en el contexto de la pandemia, debido a que requieren de una herramienta de succión y un operador experto, además de ser doloroso para los pacientes. El uso de otros especímenes adicionales, como heces o sangre, pudieran también ser útiles en otros estadios de la enfermedad, sobre todo ante resultados inconsistentes. También, la muestra debe llegar al laboratorio lo más pronto posible para evitar dificultades preanalíticas, asociadas a la recolección inapropiada, transporte y manejo (26).

En el caso de falsos positivos, el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) sugiere que el control negativo debe ser siempre negativo, sin mostrar curvas de crecimiento de fluorescencia que crucen el umbral. El control interno es muy importante para ayudar a identificar especímenes con sustancias que pueden interferir con la extracción de ácidos nucleicos y la amplificación por PCR (26,31).

Ante resultados negativos, Tahamtan y Ardebili sugieren la interpretación bajo discreción de los resultados, especialmente en sujetos que desarrollan solamente síntomas del tracto respiratorio superior y el uso de múltiples tipos de muestra en diferentes momentos, incluyendo del tracto respiratorio inferior, de ser posible, en combinación con las manifestaciones clínicas y la imagenología por TC (26).

Alteri et al (10) sugieren añadir el uso de la Droplet Digital PCR (ddPCR), el cual es un ensayo de alta sensibilidad para la detección directa y cuantificación de DNA y RNA, que ha sido muy utilizado previamente en otras enfermedades infecciosas por su alta consistencia y confiabilidad para detectar pocas copias de genoma viral (32-36), siendo mucho más informativas que los ensayos RT-PCR la detección de la presencia de bajos niveles y/o residuales virales (30), y que en el contexto de COVID-19, pudiera ser una herramienta prometedora para la detección de bajos niveles de RNA de SARS-CoV-2, y que futuros estudios debiesen evaluar el correcto rendimiento diagnóstico de la prueba (10).

Arevalo-Rodríguez et al (38) condujeron una revisión sistemática de resultados de ensayos de RT-PCR iniciales para COVID-19 y encontraron que existe la necesidad de pruebas repetidas en pacientes con sospecha de infección por SARS-CoV-2 debido a que hasta un 54% de los pacientes con COVID-19 pueden tener RT-PCR inicial con resultados falsos negativos. Sin embargo, debido a la gran heterogeneidad, el alto sesgo y cuestión sobre la aplicabilidad, la evidencia sugiriendo esta recomendación sigue siendo muy baja, por lo que debe ponerse en contexto individualizado para cada paciente.

Blain et al (39) evaluó la eficacia de la prueba-reprueba en residentes y personal de salud en asilos durante la pandemia, y encontraron que dicha estrategia es válida, en la cual se realizaban pruebas semanales con hisopado nasofaríngeo en sujetos con prueba previa negativa hasta que no se identificaron nuevos casos y en todos los sujetos que dieron positivo hasta que la prueba resultara negativa.

Incluso alteraron de que existe personal de la salud con pruebas negativas repetidas que desarrollan anticuerpos contra el virus.

Por último, Greene et al (40) encontraron en su estudio que el número de pruebas que podrían ser reducidas al prohibir tamizaje subsecuente era bajo, alrededor del 3.5% de todas las pruebas, y que solo se apoya la realización de menos pruebas después de la primera semana del resultado negativo, que resultó ser diagnóstica en muy pocos casos. Sin embargo, la institución debe estar preparada en capacidad de herramientas y operacionalidad dada la demanda de pruebas que será continua.

Algunas de las limitantes de nuestro trabajo fueron la naturaleza retrospectiva del mismo, que limitó mucho la identificación otras posibles variables de interés bien documentadas. Además, tuvimos una proporción muy baja de pacientes que fueron sometidos a la estrategia de dos pasos, lo que no permitió elucidar las verdaderas consecuencias de dicha estrategia. Por otro lado, la incidencia de infección por SARS-CoV-2 en nuestra muestra fue muy baja, lo que dificulta una correcta extrapolación de los datos.

## Capítulo VIII

### Conclusión

En nuestro estudio, la incidencia de infección por SARS-CoV-2 en sujetos con síntomas respiratorios con un diagnóstico alternativo fue del 0.6%, de 0% en la estrategia de dos pasos y 7.1% en la estrategia de un paso. Sin embargo, no encontramos diferencias en la proporción de pacientes identificados con la infección entre ambas pruebas. Tampoco encontramos diferencias en la mortalidad entre ambas pruebas.

Algunos de los diagnósticos diferenciales que deben descartarse ante el escenario de una prueba negativa, durante el protocolo de confirmación de SARS-CoV-2, en pacientes con síntomas respiratorios, son principalmente infecciosos (neumonía de cualquier etiología), cardiovasculares (sobrecarga de líquidos secundaria a insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca o infarto al miocardio) y neumológicos (neumopatía intersticial y derrame pleural).

Por medio de nuestro estudio, no encontramos evidencia que apoye el uso de la estrategia de dos pasos sobre la de uno, sin embargo, en el contexto actual de la identificación oportuna de casos, y los numerosos reportes de falsos negativos asociados a la prueba de RT-PCR, podría ser conveniente seguir evaluando y vigilando a los pacientes con clínica y/o imagenología sospechosa para COVID-19.

## **Capítulo IX**

### Anexos

#### 9.1 Consideraciones éticas

El presente protocolo fue sometido para su evaluación al Comité de Ética y Comité de Investigación de la Facultad de Medicina de la UANL y Hospital Universitario “José Eleuterio González”.

Número de autorización IF20-00011

#### 9.2 Carta de Consentimiento

Debido a que el estudio es retrospectivo no se solicitó consentimiento informado.

#### 9.3 Confidencialidad

La información que se recabe durante la investigación de los expedientes clínicos no contendrá el nombre completo del paciente, ni su domicilio, pero podrá contener otra información acerca del sujeto, tal como iniciales y su fecha de nacimiento. Toda esta información tiene como finalidad garantizar la integridad científica de la investigación. El nombre del sujeto no será conocido fuera de la Institución al menos que lo requiera nuestra Ley.

El sujeto tiene derecho de controlar el uso de sus datos personales de acuerdo con la Ley Federal de Protección de datos Personales en Posición de Particulares, así mismo de solicitar el acceso, corrección y oposición de su información personal. La solicitud será procesada de acuerdo con las

regulaciones de protección de datos vigentes, Sin embargo, cierta información no podrá estar disponible hasta que el estudio sea completado, esto con la finalidad de proteger la integridad del Estudio.

La Facultad de Medicina y Hospital Universitario, así como el investigador serán los responsables de salvaguardar la información de acuerdo con las regulaciones locales.

Para los propósitos de este estudio, autoridades sanitarias como la Secretaria de Salud y el Comité de Ética en investigación y/o el Comité de Investigación de nuestra Institución, podrán inspeccionar el expediente clínico incluso los datos que fueron recabados antes del inicio de su participación, los cuales pueden incluir su nombre, domicilio u otra información personal.

Los resultados de este estudio de investigación podrán presentarse en reuniones o en publicaciones. La información recabada durante este estudio será recopilada en bases de datos del investigador.

La información de los pacientes será estrictamente confidencial y solo será conocida por las personas que trabajen en el protocolo, esto acorde con los lineamientos para el manejo del expediente clínico.



## Capítulo X

### Bibliografía

1. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565-574. doi:10.1016/S0140-6736(20)30251-8
2. Jin Y, Yang H, Ji W, et al. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of covid-19. *Viruses*. 2020;12(4):1-17. doi:10.3390/v12040372
3. Team NCPERE. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *J Chem Inf Model*. 2020;41:145–151. doi:10.1017/CBO9781107415324.004
4. Chow N, Fleming-Dutra K, Gierke R, et al. Preliminary estimates of the prevalence of selected underlying health conditions among patients with coronavirus disease 2019 - United States, February 12-March 28, 2020. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(13):382-386. doi:10.15585/MMWR.MM6913E2
5. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
6. Qiu F, Wang H, Zhang Z, et al. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2020 ; 40 (2): 164-167. Doi: 10.12122 / j.issn.1673-4254.2020.02.04
7. Mak GC, Cheng PK, Lau SS, et al. Evaluation of rapid antigen test for detection of SARS-CoV-2 virus. *J Clin Virol*. 2020;129:104500. doi:10.1016/j.jcv.2020.104500

8. Udugama B, Kadhiresan P, Kozlowski HN, et al. Diagnosing COVID-19: The Disease and Tools for Detection. *ACS Nano*. 2020;14(4):3822-3835. doi:10.1021/acsnano.0c02624
9. Afzal A. Molecular diagnostic technologies for COVID-19: Limitations and challenges. *J Adv Res*. 2020 Aug 6. doi: 10.1016/j.jare.2020.08.002. Epub ahead of print. PMID: 32837738; PMCID: PMC7406419.
10. Alteri C, Cento V, Antonello M, Colagrossi L, Merli M, Ughi N, et al. Detection and quantification of SARS-CoV-2 by droplet digital PCR in real-time PCR negative nasopharyngeal swabs from suspected COVID-19 patients. *PLOS ONE* 15(9): e0236311.
11. Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*. 2020;323(18):1843-1844. doi:10.1001/jama.2020.3786
12. Yan C, Cui J, Huang L, et al. Rapid and visual detection of 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) by a reverse transcription loop-mediated isothermal amplification assay. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(6):773-779. doi:10.1016/j.cmi.2020.04.001
13. Sherlock Biosciences: The Sherlock™ CRISPR SARS-CoV-2 kit. Sherlock Biosci 2020. <https://sherlock.bio/crispr-sars-cov-2/> (accessed October 21, 2020)
14. Corman VM, Landt O, Kaiser M, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Eurosurveillance*. 2020;25(3):1-8. doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045

15. Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;3-4. doi:10.1001/jama.2020.3786
16. Arevalo-Rodriguez I, Buitrago-Garcia D, Simancas-Racines D, et al. False-negative results of initial RT-PCR assays for COVID-19: a systematic review. medRxiv. 2020:2020.04.16.20066787. doi:10.1101/2020.04.16.20066787
17. Li Y, Yao L, Li J, et al. Stability issues of RT-PCR testing of SARS-CoV-2 for hospitalized patients clinically diagnosed with COVID-19. *J Med Virol.* 2020.
18. V.M. Corman, O. Landt, M. Kaiser, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill.*, 25 (3) (2020)
19. E.J. Rubin, L.R. Baden, S. Morrissey, E.W. Campion. *Medical Journals and the 2019-nCoV Outbreak.* *N Engl J Med.* (2020)
20. Long C, Xu H, Shen Q, Zhang X, Fan B, Wang C, et al. Diagnosis of the Coronavirus disease (COVID-19): rRT-PCR or CT? *Europ J Radiol* 2020;126:108961.
21. Hase R, Kurita T, Muranaka E, Sasazawa H, Mito H, Yano Y. A case of imported COVID-19 diagnosed by PCR-positive lower respiratory specimen but with PCR-negative throat swabs. 2020;52(6)::423-6.
22. Traugott MT, Hoepler W, Seitz T, Baumgartner S, Karolyi M, Pawelka E, et al. Diagnosis of COVID-19 using multiple antibody assays in two cases with negative PCR results from nasopharyngeal swabs. *Infection* 2020.
23. Son CY, Yang DG, Lu YQ. A COVID-19 patient with seven consecutive false-negative rRT-PCR results from sputum specimens. *Internal and Emergency Medicine* 2020;15:871-4.

24. Hao W. Clinical diagnostic value of CT imaging in COVID-19 with multiple negative RT-PCR testing. *Travel Med Infect Dis* 2020;34:101627.
25. Zhang JJ, Cao YY, Dong X, Wang BC, Liao MY, Lin J, et al. Distinct characteristics of COVID-19 patients with initial rRT-PCR-positive and rRT-PCR-negative results for SARS-CoV-2. *Allergy* 2020;75(7).
26. Tahamtan A, Ardebili A. Real-time RT-PCR in COVID-19 detection: issues affecting the results. *Expert Review of Molecular Diagnosis* 2020;20(5):453-4.
27. Wang Y, Kang H, Liu X, et al. Combination of RT-qPCR testing and clinical features for diagnosis of COVID-19 facilitates management of SARS-CoV-2 outbreak. *J Med Virol*. 2020 Feb 25.
28. Phan T. Genetic diversity and evolution of SARS-CoV-2. *Infect Genet Evol*. 2020 Feb 21;81:104260.
29. Shen Z, Xiao Y, Kang L, et al. Genomic diversity of SARS-CoV-2 in Coronavirus Disease 2019 patients. *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 4: ciaa203.
30. Yang Y, Yang M, Shen C, et al. Laboratory diagnosis and monitoring the viral shedding of 2019-nCoV infections. medRxiv
31. CDC. Information for Laboratories about Coronavirus (COVID-19). Recuperado el 30 de septiembre de 2020 desde: [https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/index.html?CDC\\_AA\\_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Flab%2Frt-pcr-detection-instructions.html](https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/index.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Flab%2Frt-pcr-detection-instructions.html)
32. Mu D, Yan L, Tang H, Liao Y. A sensitive and accurate quantification method for the detection of hepatitis B virus covalently closed circular DNA by the

application of a droplet digital polymerase chain reaction amplification system. *Biotechnology letters* 2015;37: 2063–73.

33. Sedlak RH, Cook L, Cheng A, Magaret A, Jerome KR. Clinical utility of droplet digital PCR for human cytomegalovirus. *Journal of clinical microbiology* 2014; 52: 2844–8. pmid:24871214

34. Strain MC, Lada SM, Luong T, et al. Highly precise measurement of HIV DNA by droplet digital PCR. *PloS one* 2013; 8: e55943. pmid:23573183

35. Hindson CM, Chevillet JR, Briggs HA, et al. Absolute quantification by droplet digital PCR versus analog real-time PCR. *Nature methods* (2013) 10: 1003–5. pmid:23995387.

36. Yu F, Yan L, Wang N, et al. Quantitative Detection and Viral Load Analysis of SARS-CoV-2 in Infected Patients. *Clin Infect Dis*. 2020.

37. Alteri C, Scutari R, Stingone C, et al. Quantification of HIV-DNA and residual viremia in patients starting ART by droplet digital PCR: Their dynamic decay and correlations with immunological parameters and virological success. *Journal of Clinical Virology* 2019; 117: 61–7. pmid:31229934

38. Arevalo-Rodriguez I, Buitrago-García D, Simancas-Racines D, Zambrano-Achig P, del Campo R, Ciapponi A, et al. False-negative results of initial RT-PCR assays for COVID-19: a systematic review. *Medrxiv* 2020.

39. Blain H, Tolland Y, Tuailon E, Giacosa N, Albrand M, Jausset A, et al. Efficacy of a Test-Retest Strategy in Residents and Health Care Personnel of a Nursing Home Facing a COVID-19 Outbreak. *J Amer Med Directors Assoc* 2020;21(7):933-6.

40. Greene DN, Dickerson JA, Greninger AL, Schmidt RL. When To Retest: an Examination of Repeat COVID-19 PCR Patterns in an Ambulatory Population. *J Clin Microbiol* 2020;58(9):e01179-20.

## **Capítulo XI**

### **Resumen autobiográfico**

Nací un domingo 28 de abril de 1991 en Ciudad Valles, San Luis Potosí, una pequeña ciudad al oeste del estado conocida por ser la puerta de la Huasteca Posina. Crecí en una familia de 6 integrantes, siendo el más joven de 4 hermanos. Desde temprana edad presencié el trabajo como médico de mi padre, el cual se dedicaba a la cirugía general así como al trabajo administrativo en un hospital del Instituto Mexicano del Seguro Social, motivando mi interés por la medicina.

Radiqué en Ciudad Valles hasta la edad de 17 años cuando, apoyado por mis padres, continúe mi educación preparatoria en la capital del estado con la intención de entrar a la facultad de medicina para continuar nuestra educación. Gracias a mi esfuerzo y al apoyo de mis padres, quedé seleccionado para estudiar medicina en la Facultad de medicina en la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, reconocida a nivel nacional por ser de las mejores. Durante mi formación en la licenciatura, desde los primeros años, me interesó la biología molecular, microbiología e inmunología lo cual posteriormente concluyó en mi pasión por la enfermedades infecciosas. Gracias al apoyo de los doctores en el laboratorio de microbiología de la facultad de medicina pude realizar mi servicio social en investigación dedicándome al desarrollo de un protocolo de investigación enfocado en enfermedades infecciosas en una cohorte de recién nacidos prematuros, con lo cual pude tener mi primera colaboración en un artículo

publicado en una revista indexada. Este año cambió mi perspectiva de la investigación en medicina.

Continuando mi trayectoria hacia infectología, presenté el Examen Nacional de Aspirantes a Residencias Médicas quedando seleccionado para realizar medicina interna y siendo aceptado para realizarlo en el Hospital Universitario “José Eleuterio González”. Durante mi formación en esta institución, apoyado por el servicio de infectología, pude enfocar el tema de mi tesis en el área de las enfermedades infecciosas permitiéndome explorar e incrementando mi interés por esta rama de la medicina.

Actualmente me encuentro por finalizar el último año de mi formación como residente de Medicina Interna, decidido a continuar mi formación como residente de Infectología. Agradezco a mi familia, amigos y maestros que me han guiado en esta trayectoria y me han permitido llegar hasta este punto en mi vida.