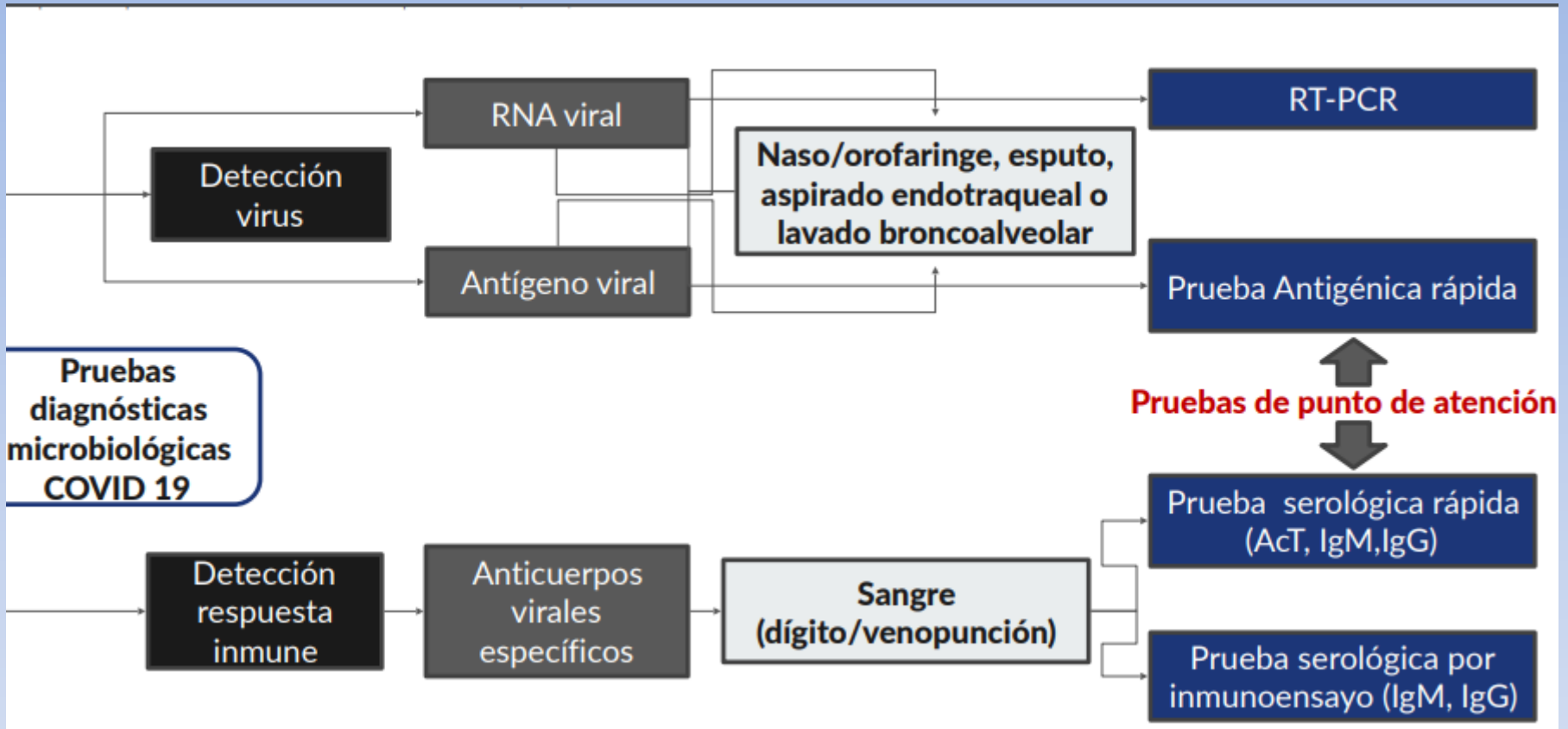
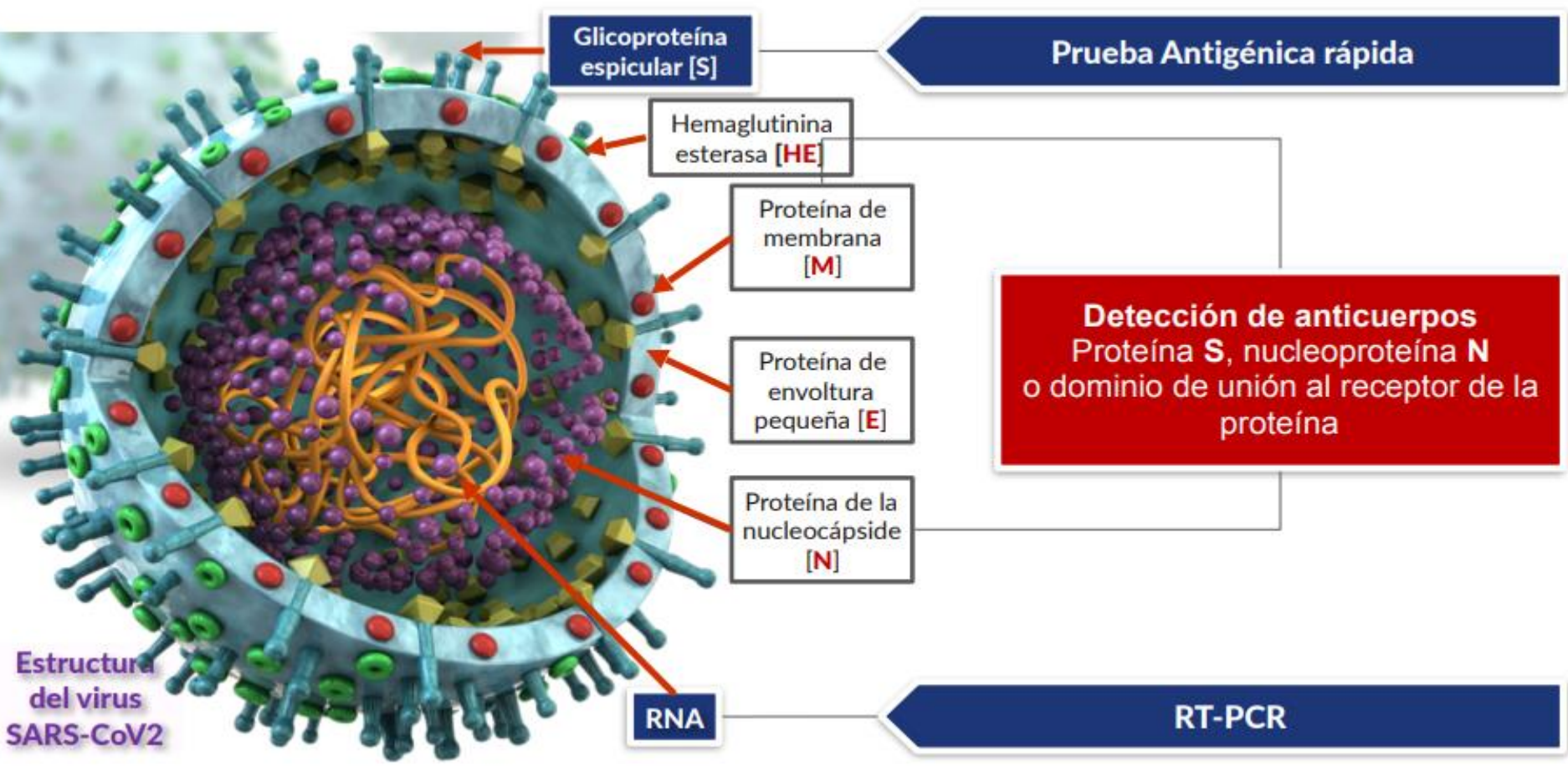


Interpretación de Pruebas Diagnósticas y Serológicas para SARSCOV 2 (con Enfoque clínico y epidemiológico actual)

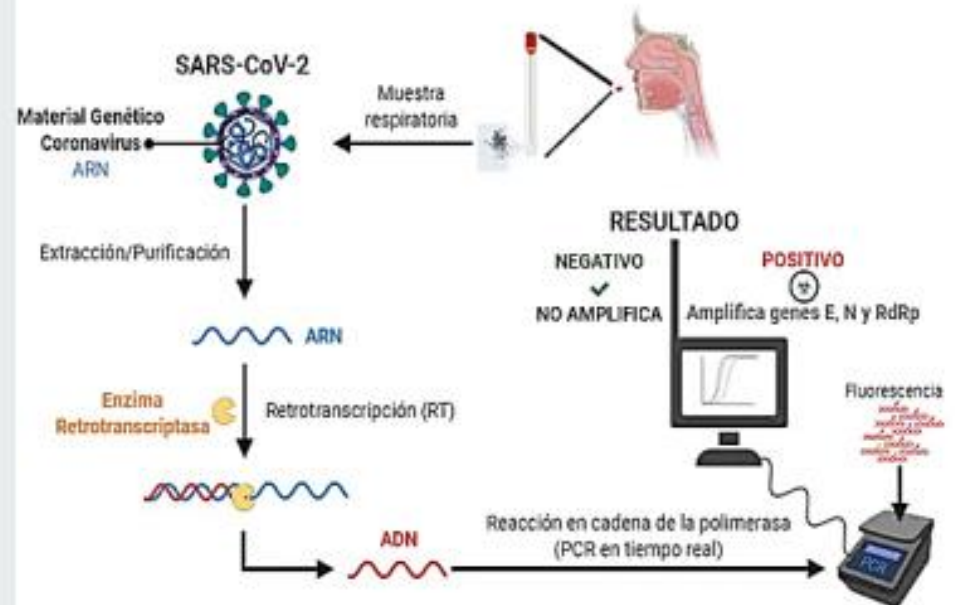
**Basado en la literatura
revisada (OMS) y en la
experiencia clínica**

**Dra Maria Ines Araujo
Neumólogo ULA**

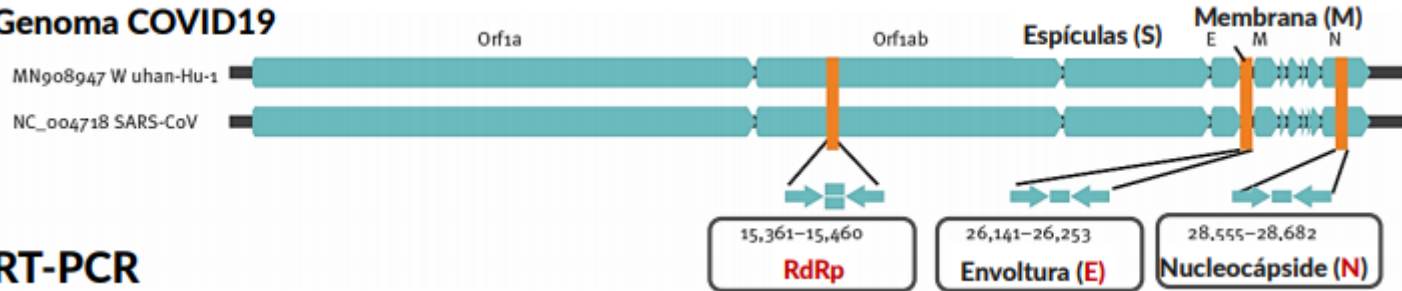




Prueba de detección del SARS-CoV-2 mediante amplificación de ácido nucleico por reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR)



Genoma COVID19



RT-PCR

“Dianas” de ampliación para detección del genoma del SARS-CoV-2 (OMS)

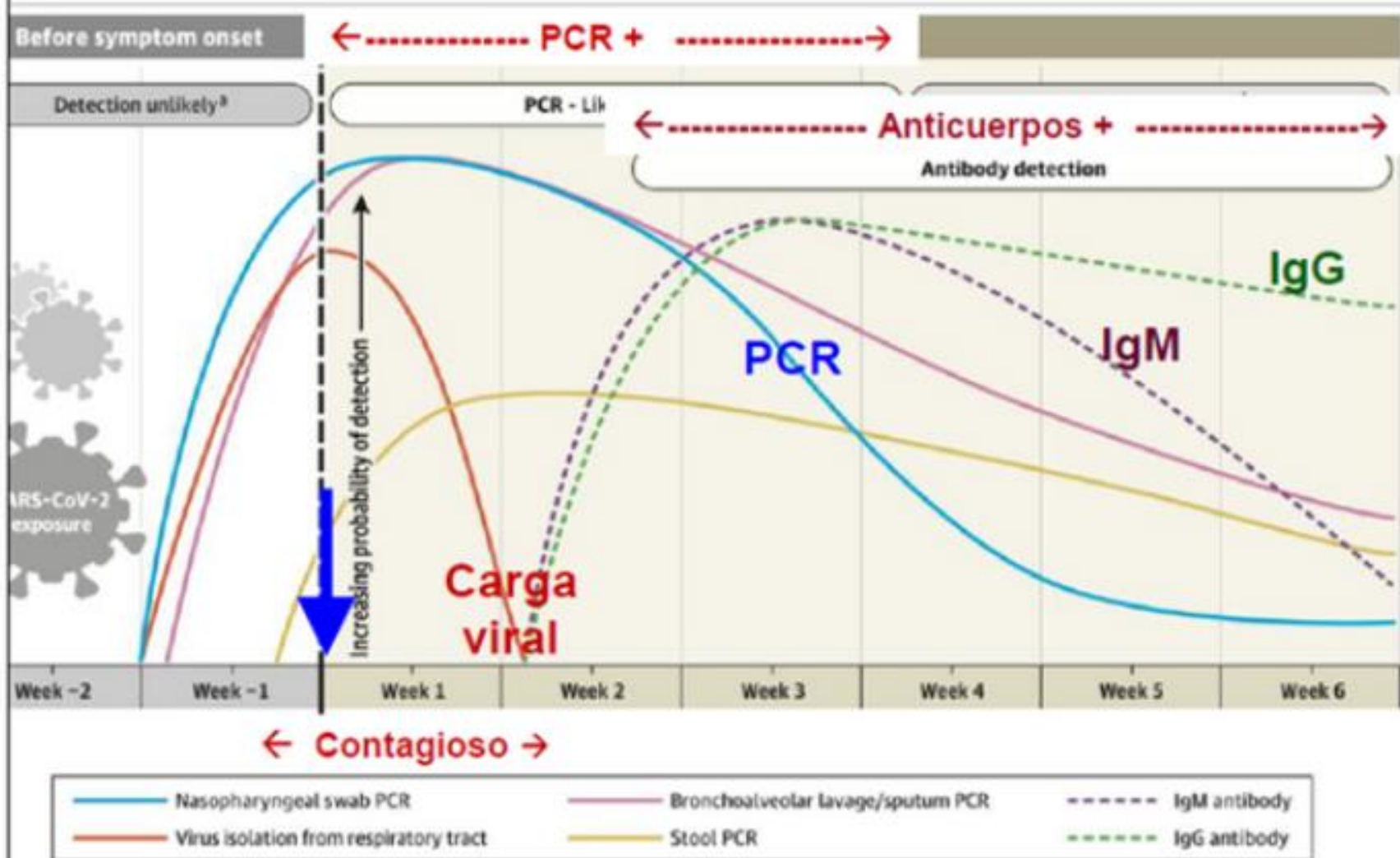
- **RdRp** transcriptasa dependiente de ARN (enzima copia RNAViral)
- Gen de proteína de **envoltura E**
- Gen de proteína **nucleocápside N**
- Gen de proteína **espiga S**
- Marco de lectura abierto **Orf1a**

+

Los tres valores por encima del umbral

La RT-PCR no puede distinguir el **virus replicable viable** o simplemente el ARN residual

La "teoría": de la infección a la inmunidad



FUENTE: Sethuraman, N, Jeremiah, SS, Ryo, A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA*. May 6, 2020. doi:10.1001/jama.2020.8259

Min-Chul Kim, M.D., Ph.D.
Chung-Ang University Hospital
Seoul, South Korea
Chunguang Cui, M.Sc.
Kyeong-Ryeol Shin, M.Sc.
Joon-Yong Bae, Ph.D.
Korea University College of Medicine
Seoul, South Korea
Oh-Joo Kweon, M.D.
Mi-Kyung Lee, M.D., Ph.D.
Seong-Ho Choi, M.D., Ph.D.
Chung-Ang University Hospital
Seoul, South Korea
Sun-Young Jung, Ph.D.
College of Pharmacy, Chung-Ang
University
Seoul, South Korea
Man-Seong Park, Ph.D.
Korea University College of Medicine
Seoul, South Korea
ms0392@korea.ac.kr

The New England Journal of Medicine

Duración del SARS-CoV-2 cultivable en pacientes
hospitalizados con Covid-19

18 de febrero de 2021
N Engl J Med 2021; 384: 671-673
DOI: 10.1056 / NEJMc2027040

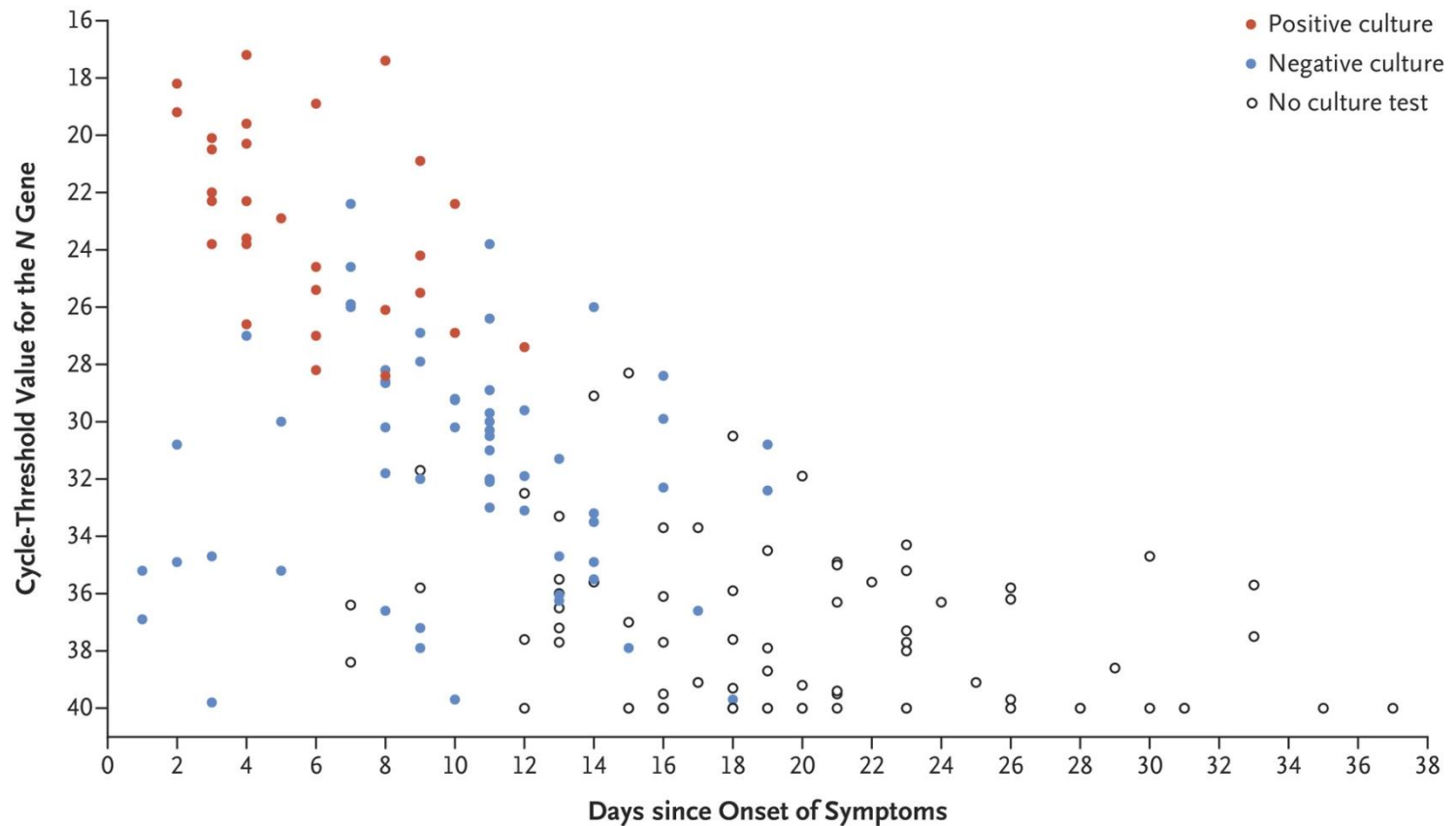


Figura 1. Momento de presencia o ausencia de SARS-CoV-2 viable en cultivo viral y valores de umbral de ciclo para 165 muestras seriadas obtenidas de 21 pacientes consecutivos hospitalizados con Covid-19.

Las cargas virales se determinaron con el valor de umbral de ciclo para el gen N del coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2). Los intervalos de muestreo variaron de 1 a 5 días (mediana, 2). Cada círculo representa una muestra obtenida en el día especificado. El cultivo viral fue positivo solo en muestras con un valor de umbral de ciclo de 28,4 o menos y en aquellas que se obtuvieron hasta 12 días después del inicio de los síntomas. Covid-19 denota enfermedad por coronavirus 2019.

Pruebas diagnósticas para el SARS-CoV-2 Orientaciones provisionales 11 de septiembre de 2020 OMS

- **LA PRESENCIA PROLONGADA DE ARN VIRAL NO SUPONE NECESARIAMENTE UNA INFECCIOSIDAD PROLONGADA.** Varios estudios describen una correlación entre la reducción de la infecciosidad y los siguientes factores: i) el mayor número de días transcurridos desde la aparición y resolución de los síntomas, ii) la disminución de la carga viral en las secreciones respiratorias [37, 61-64], y iii) un aumento de los anticuerpos neutralizantes [37, 61].

PCR EN TIEMPO REAL (FUERA DEL CURSO CLINICO)

Persistencia de PCR [+] > 3 semanas (~9-19%):

- ○ PCR [+] refleja solo la detección de ARN viral y no necesariamente indica la presencia de virus viable.
- ○ Relación con dinámica de eliminación del RNA viral a lo largo de la enfermedad.

Factores que determinan el Rendimiento **PCR**

MUESTRA:

- Tipo de toma : material RESPIRATORIO PRINCIPALMENTE(hisopado nasofaríngeo, saliva, esputo, lavado broncoalveolar, aspirado endotraqueal, heces
- Técnica
- Transporte

ETAPA DE LA INFECCION :

- Carga viral
- Evolución clínica
- CALIDAD Y LA CONSISTENCIA DE LOS ENSAYOS PCR

FACTORES RELACIONADOS CON FALSOS NEGATIVOS DE PCR TR

Toma inadecuada de la muestra

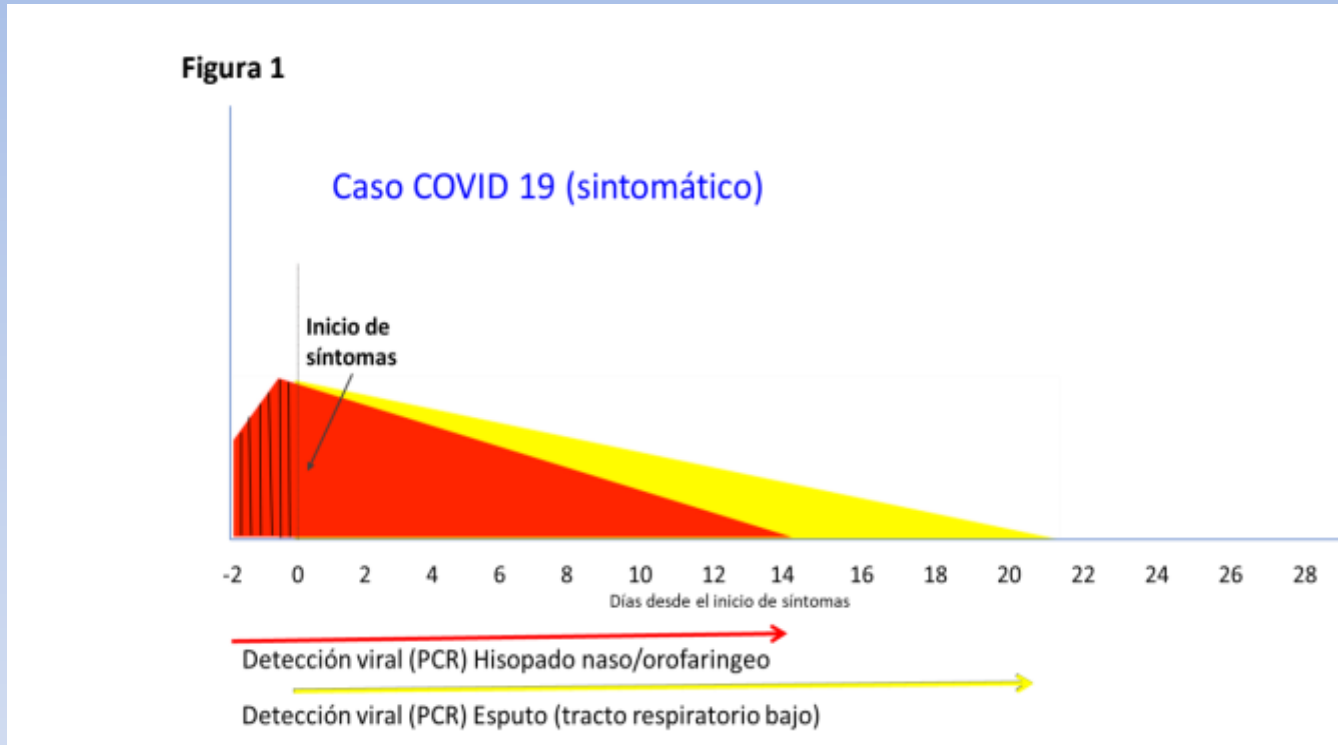
Incorrecta conservacion y o transporte > menos de 4
grados, hasta 24 hrs.

Escasa eliminacion del virus

Razones técnicas inherentes a la p-rueba (mutación)

Padhi A, Kumar S, Gupta E, Saxena SK. Laboratory Diagnosis of Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) 2020 : 95–107 WHO. Laboratory testing for coronavirus disease (COVID-19) in suspected human cases: interim guidance. Interim guidance 19 March 2020.

PRUEBAS DIAGNOSTICA PCR



Interpretación de resultados de laboratorio para diagnóstico de COVID-19 MAYO 2020 OPS

Dinámica de carga viral y gravedad de la enfermedad en pacientes infectados con SARS-CoV-2 en la provincia de Zhejiang, China, enero-marzo de 2020: estudio de cohorte retrospectivo

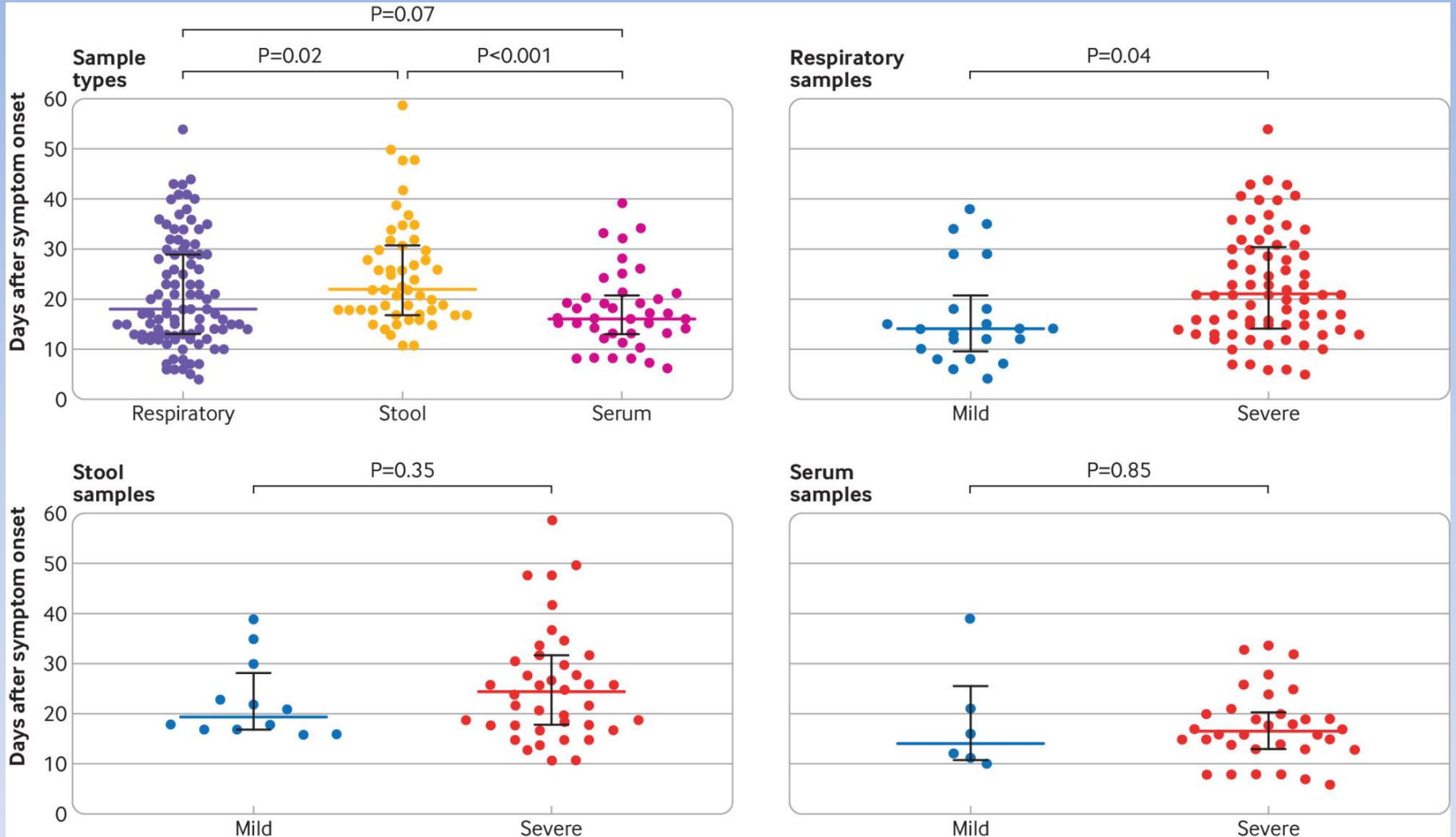
¿Cuándo tomar la muestra?

Tipos de muestra	Después de ingreso	Semanas desde el inicio de los síntomas				Valores de P
		1	2	3	4	
Todos						
• Respiratorio	96	42/44 (95)	74/90 (82)	64/89 (72)	31/57 (54)	<0.001
• Heces	55/93 (59)	9/23 (39)	28/59 (47)	32/71 (45)	20/57 (35)	0,54
• Suero	39/95 (41)	5/36 (14)	20/85 (23)	19/85 (22)	5/55 (9)	0,12
• Orina	1/67 (1)	0/15 (0)	1/53 (2)	0/21 (0)	0/19 (0)	NC
Enfermedad leve:						
• Respiratorio	22	11/12 (92)	15/21 (71)	9/19 (47)	4/9 (44)	0,04
Enfermedad severa:						
• Respiratorio	74	1ª semana	59/69 (86)	55/70 (79)	27/48 (56)	<0.001

Tasas de detección de SARS-CoV-2 durante la progresión de la enfermedad y entre tipos de muestra

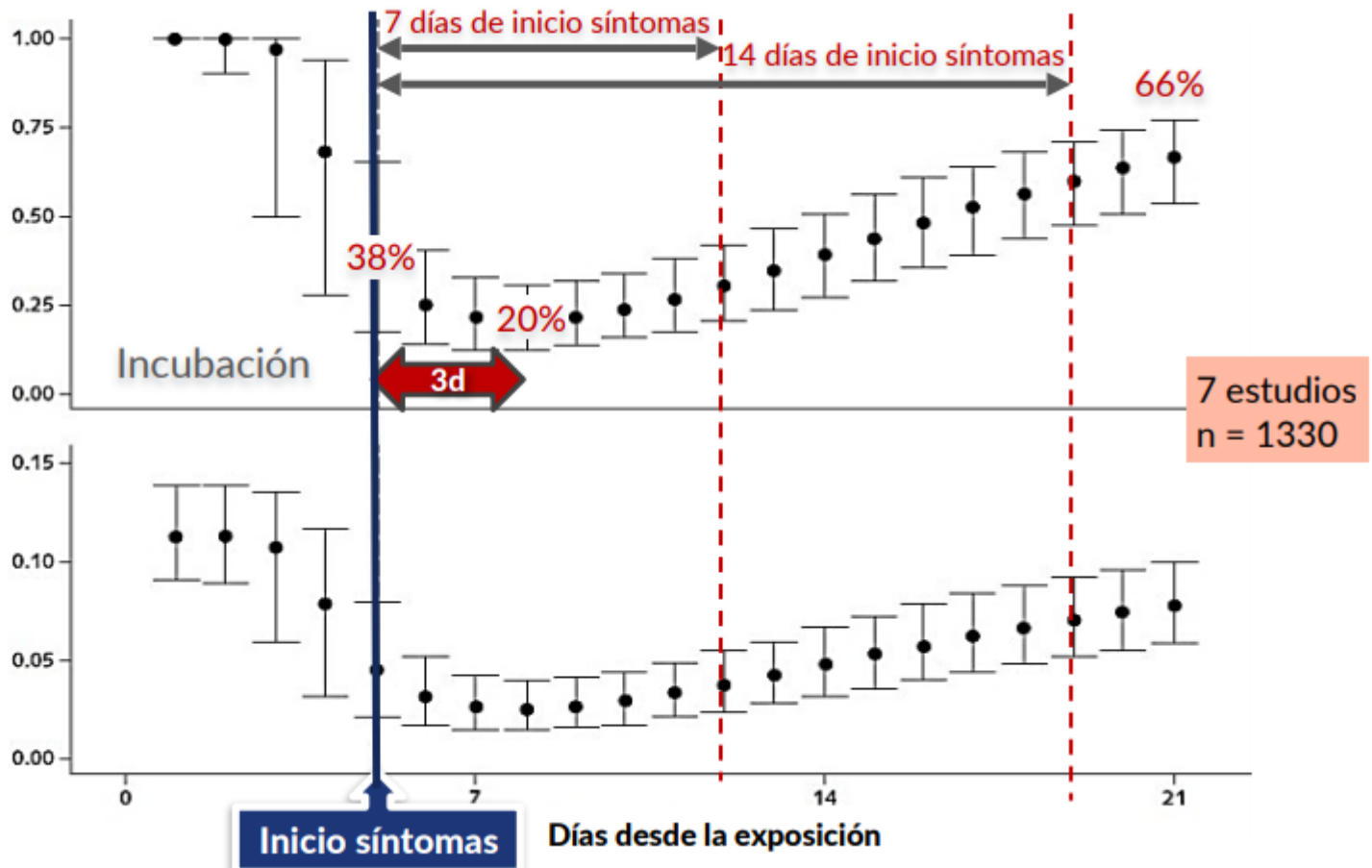
<https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1443>

Correlación entre la duración viral en diferentes tipos de muestras y la gravedad de la enfermedad



Probabilidad RT-PCR falso [-] en un infectado por COVID-19

Probabilidad (post-test) de estar infectado después de una RT-PCR [-]



CONCLUSION DEL ESTUDIO : el virus persiste más tiempo con mayor carga y picos más tarde en el tejido respiratorio de pacientes con enfermedad grave.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32422057/>

Interpretación del resultado positivo de la prueba de PCR (y/o antígeno) en ausencia de otras pruebas

Días desde inicio de síntomas	Sintomáticos		
	Leves	Graves	Críticos
< 7 días	IA	IA	IA
7-14 días	IR	IA	IA
15-50 días	IP	IA	IA
> 50 días	IP	IR	IA

IA: Infección aguda en curso con alta probabilidad de transmisión;

IR: infección aguda resuelta o en resolución con baja probabilidad de transmisión;

IP: infección pasada (siempre y cuando se haya resuelto la clínica) con muy baja probabilidad de transmisión.

*La consideración de IA en este grupo se mantendrá durante un plazo de 7 días, luego se considerará IR otros 7 días y después

https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/INTERPRETACION_DE_LAS_PRUEBAS.pdf

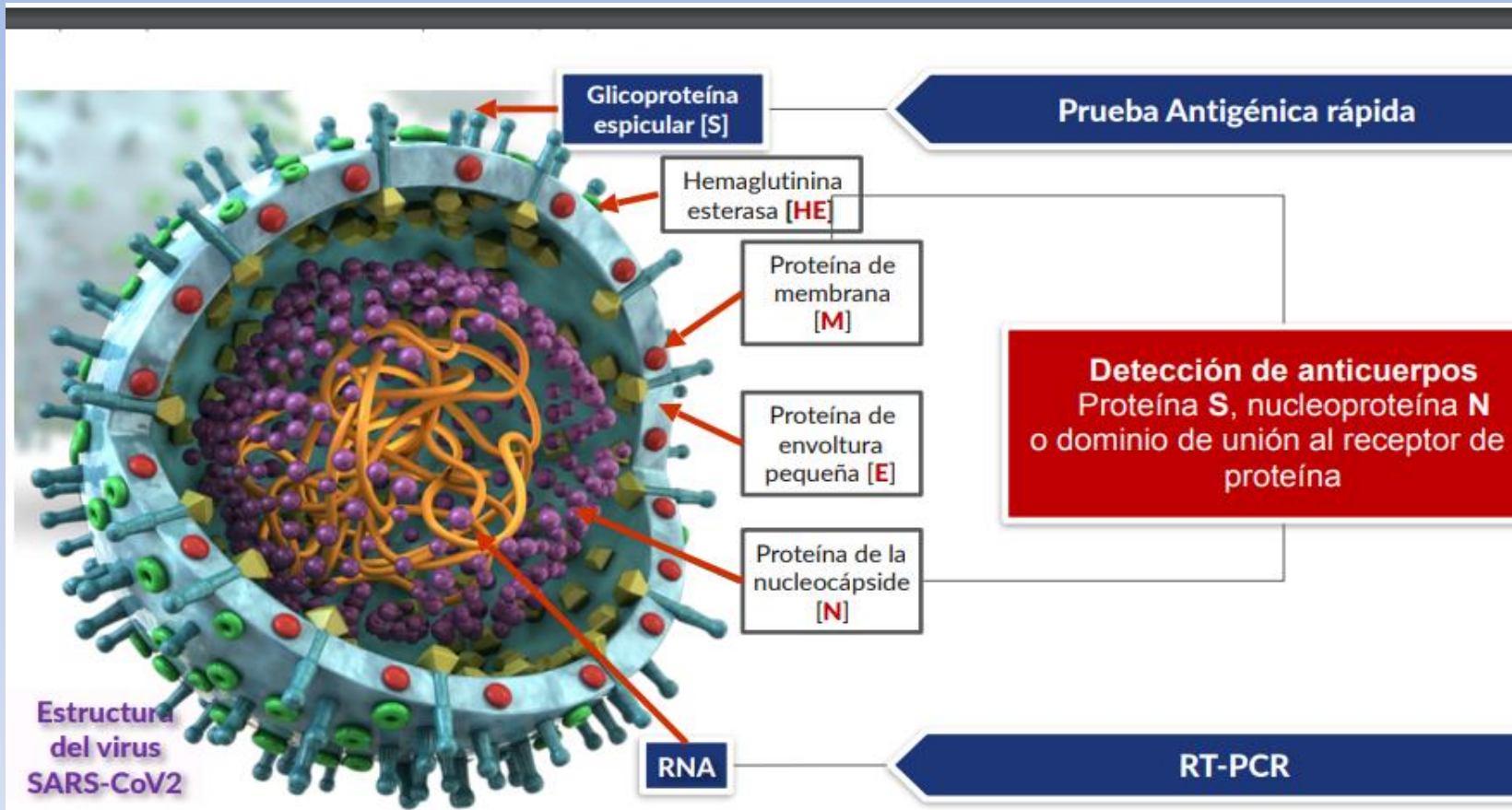
La sensibilidad global del resultado de una prueba de RT-PCR inicial :
89% (IC del 95%: 81% a 94%)

Mayor rentabilidad diagnóstica de RT-PCR

- **Casos Leves:** 1^a semana desde inicio de síntomas
- **Casos graves:** 2^a-3^a semana desde inicio de los síntomas

https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/INTERPRETACION_DE_LAS_PRUEBAS.pdf

TEST antigenicos rápidos

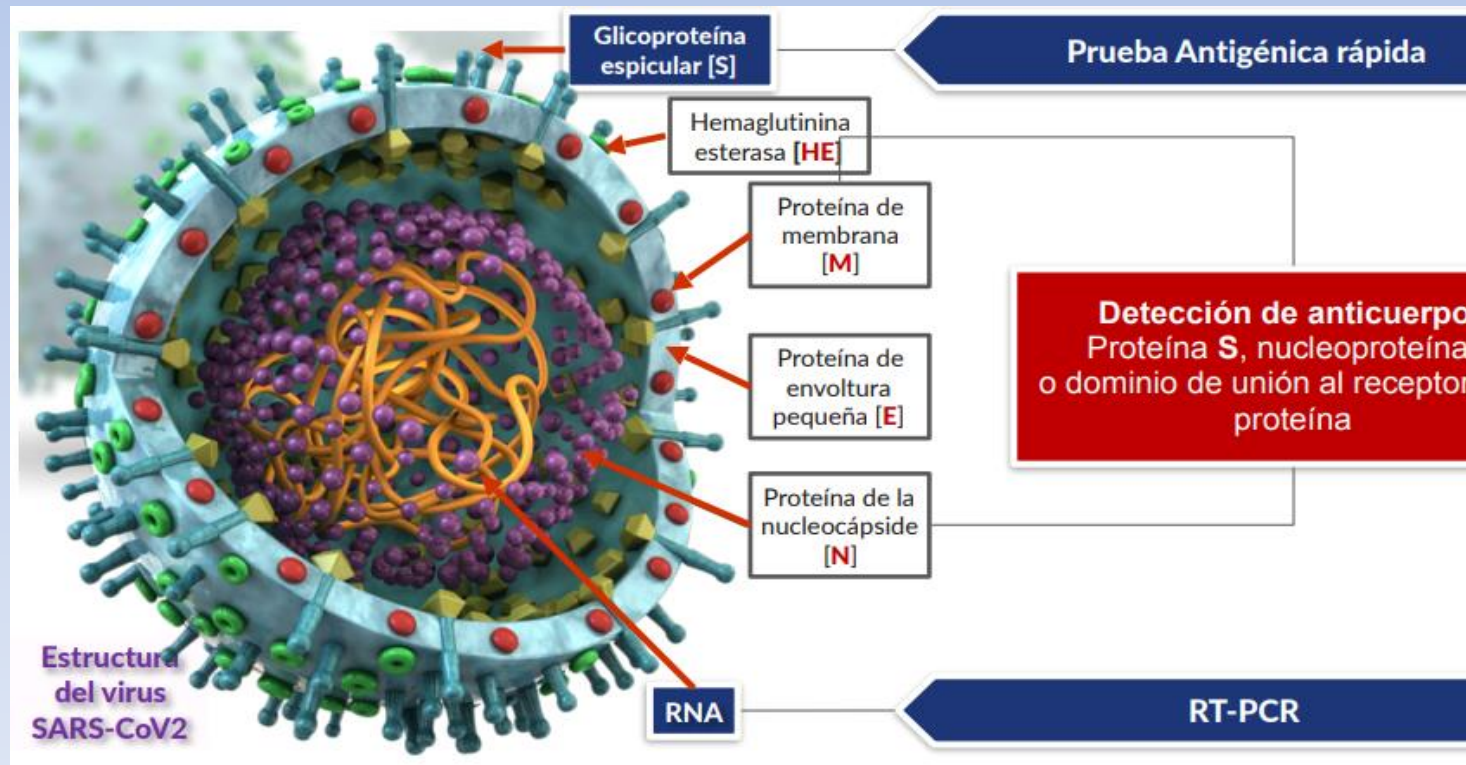


TEST antigénicos rápidos

- ● Técnica inmunocromatografica
- ● Antígeno en la glicoproteina S (espícula)
- ● Sensibilidad general baja (50-60%). Aumenta al 85% en muestras con alta carga viral.
- ● Especificidad general: 99.5%
- ● Precision: 82.6%
- ● Valor predictivo positivo elevado
- ● Posibles usos clínicos:
 - Diagnóstico complementario a RT-PCR: "clasificación epidémica de pacientes sintomáticos"
 - Confirmación de caso sospechoso durante el pico de la pandemia, especialmente a la entrada en el servicio de urgencias cuando los pacientes presentan una alta carga viral.

Test serologicos

Miden anticuerpos :



Test serológicos SARSCOV2

- Antígenos: nucleoproteína N, proteína S o el dominio de union al receptor (RDB-S)
- • Ac Totales: marcador mas sensible y temprano (detección mas rentable a partir 2a semana de inicio síntomas)
- • IgM e IgG :
 - - Tiempo de seroconversión (tras inicio de síntomas)
- IgM [5 a 10 dias]
- IgG [13-15 días]
- - **Niveles óptimos para detección: 2a y 3a semana de la enfermedad**
- • Sensibilidad
 - - Creciente con el curso de la infección: >90% a partir 2a semana
 - - Mayor con kits de inmunoensayo: ELISA (Enzima-Inmunoensayo), CLIA (Quimio-luminiscencia): 90-94%
- • Alta especificidad (todos): ELISA ≈ 99%.

. Dutch National Taksforce serology, R.C., Murk J, van den Beld M, Reimerink J, Kluytmans J, Wegdam M, Zaaijer H, van Loo I, Geurts van Kessel C, Koopmans M. Report Status of the validation of point-of-care serology tests for SARS-CoV-2 diagnostics: considerations for use. 15 July 2020; disponible en https://www.nvmm.nl/media/3666/status-validation-poc-ab-tests_20200715_final.pdf.

TESTS SEROLOGICOS RAPIDOS

- ❖ ● La mayoría se basan en la **inmunocromatografía (lateral-flow)**
- ❖ ● Detección **cualitativa de anticuerpos** (Totales, IgM o IgG)
- ❖ ● Comparación de test de inmunoensayo
- ❖ ○ Menor sensibilidad (~70 a 88.6%) y especificidad (~90.6%) que ELISA/CLIA
- ❖ ○ Concordancia 75.7-94.8% de concordancia (ELISA y LFA)
- ❖ ○ MAS VULNERABLES A FALSAS NEGATIVOS Y POSITIVOS
- ❖ ● Mayor variabilidad en la detección de IgM mas variable que la IgG
- ❖ ● El rendimiento disminuyen con con cargas virales bajas (infección leve)
- ❖ ● Poca utilidad en fase más aguda: la seropositividad alcanza el máximo > 20 días después
- ❖ del inicio de los síntomas

Mertens P, De Vos N, Martiny D, Jassoy C, Mirazimi A, Cuypers L, et al. Development and potential usefulness of the

COVID-19 Ag Respi-Strip diagnostic assay in a pandemic context. medRxiv 2020.04.24.20077776

PRUEBAS SEROLOGICAS

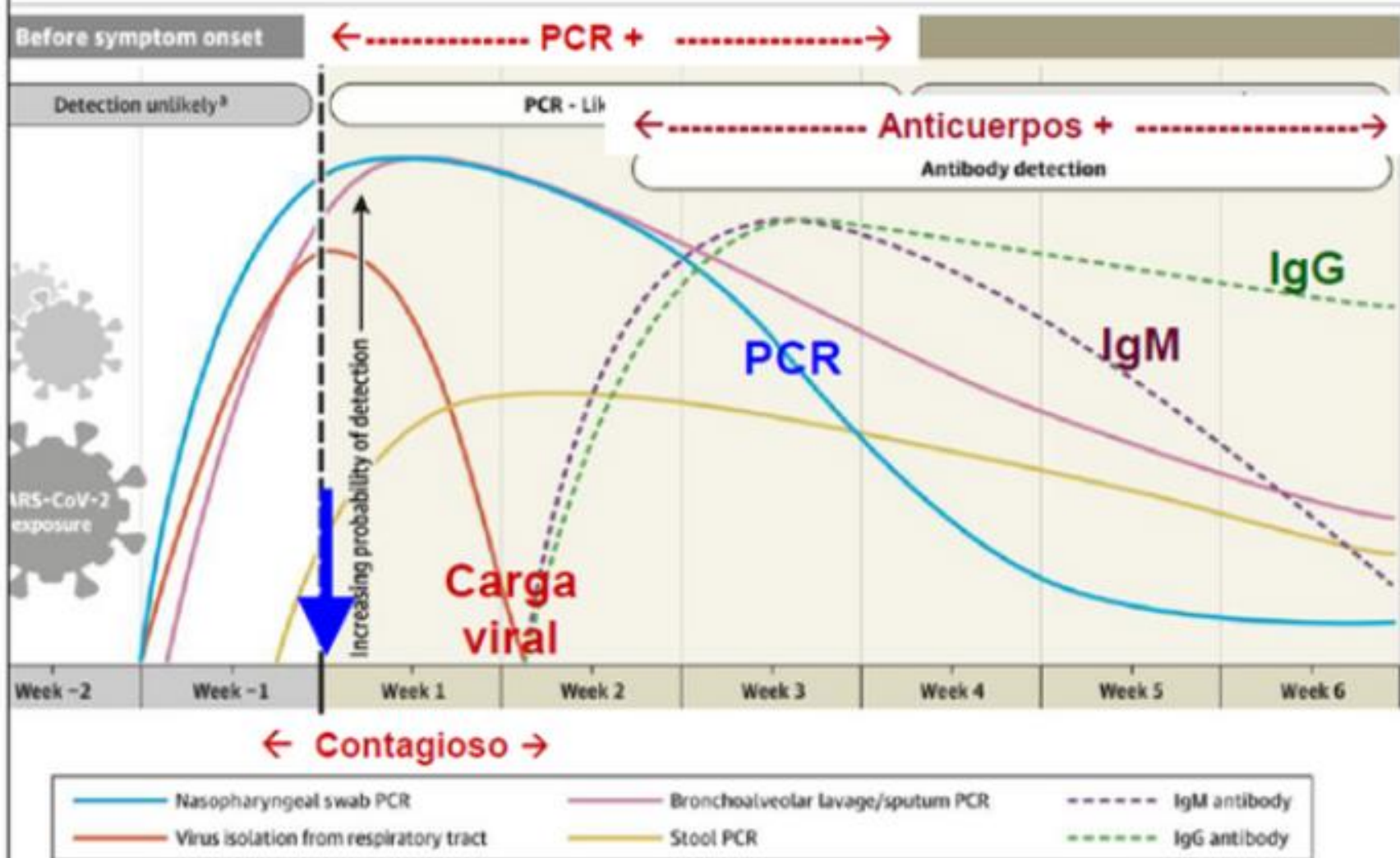
- Pueden utilizarse para apoyar la investigación de un brote en curso y para respaldar la evaluación retrospectiva de la tasa de ataque o el tamaño de un brote [9].
- Dado que el SARS-CoV-2 es un patógeno nuevo, todavía no se conocen a fondo las respuestas inmunitarias a que da lugar, de modo que las pruebas de detección de anticuerpos **DEBEN UTILIZARSE CON CAUTELA; NO DEBEN EMPLEARSE PARA DETERMINAR INFECCIONES AGUDAS.**
- Los ensayos no cuantitativos (por ejemplo, **LOS ENSAYOS DE FLUJO LATERAL**) no pueden detectar un aumento de los títulos de anticuerpos, a diferencia de los ensayos (semi)cuantitativos o cuantitativos **POR QUIMIOLUMINISENCIA.**

. Dutch National Taksforce serology, R.C., Murk J, van den Beld M, Reimerink J, Kluytmans J, Wegdam M, Zaaijer H, van Loo I, Geurts van Kessel C, Koopmans M. Report Status of the validation of point-of-care serology tests for SARS-CoV-2 diagnostics: considerations for use. 15 July 2020; disponible en https://www.nvmm.nl/media/3666/status-validation-poc-ab-tests_20200715_final.pdf.

PRUEBAS SEROLOGICAS

- Las pruebas serológicas no deben utilizarse por sí solas como medio de diagnóstico para identificar casos agudos en la atención clínica o con fines de localización de contactos.
- Las **interpretaciones deben ser realizadas por un experto y dependen de VARIOS FACTORES, ENTRE ELLOS EL MOMENTO DE LA ENFERMEDAD, LA MORBILIDAD CLÍNICA, LA EPIDEMIOLOGÍA Y LA PREVALENCIA EN EL ENTORNO, EL TIPO DE PRUEBA UTILIZADA, EL MÉTODO DE VALIDACIÓN Y LA FIABILIDAD DE LOS RESULTADOS.**

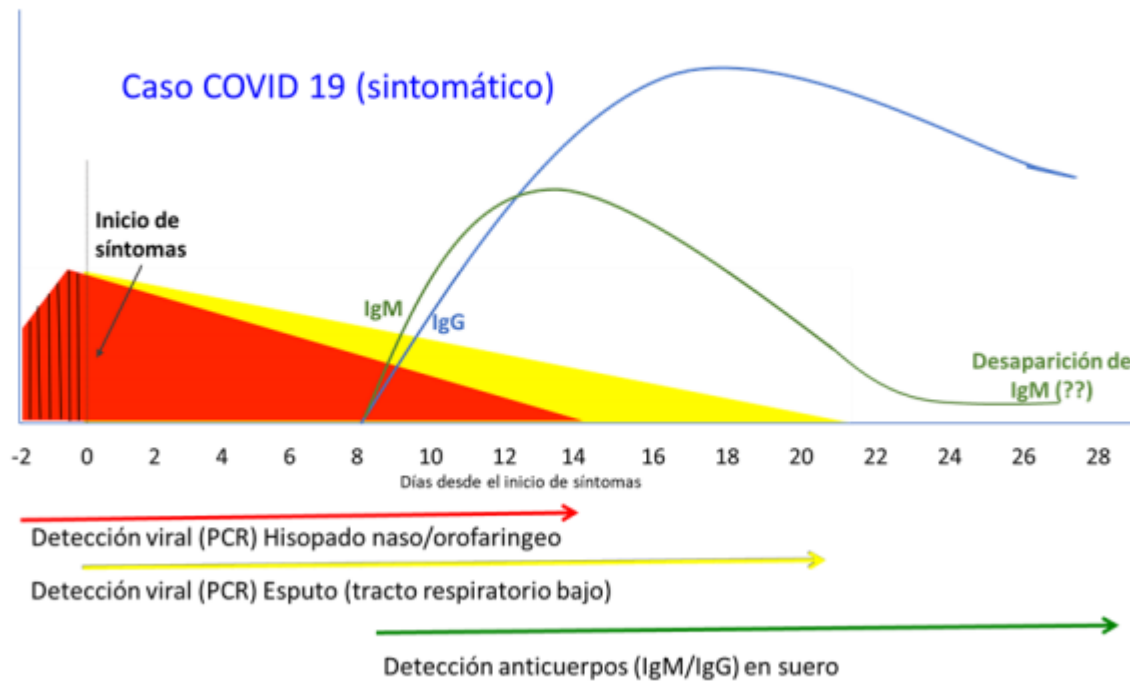
La "teoría": de la infección a la inmunidad



FUENTE: Sethuraman, N, Jeremiah, SS, Ryo, A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA*. May 6, 2020. doi:10.1001/jama.2020.8259

PRUEBAS SEROLOGICAS

Figura 2



- Interpretación de resultados de laboratorio para diagnóstico de COVID-19 MAYO 2020 OPS

¿Cuántos pacientes genera una respuesta de anticuerpos?

¿En cuánto tiempo se empiezan a producirse anticuerpos?

¿Cuánto tiempo se prolonga la detección de IgM ?

¿Cuándo es el momento más adecuado para realizar la prueba serológica?

¿Hay alguna diferencia significativa entre pacientes con infección graves y no grave?

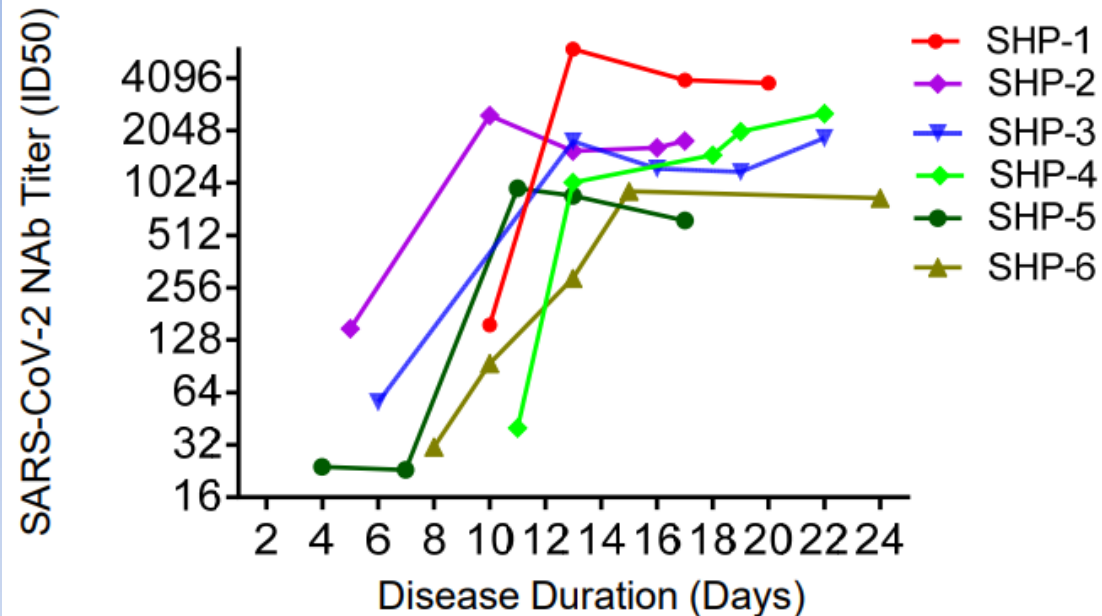
¿Cuáles son las sensibilidades de la detección de anticuerpos para pacientes en diferentes etapas de enfermedad?

¿Son fiables los test rápidos?

Dinámica de aparición de anticuerpos neutralizantes

Detección de Ac neutralizantes desde el día 10-15 después del inicio de la enfermedad y se mantuvieron

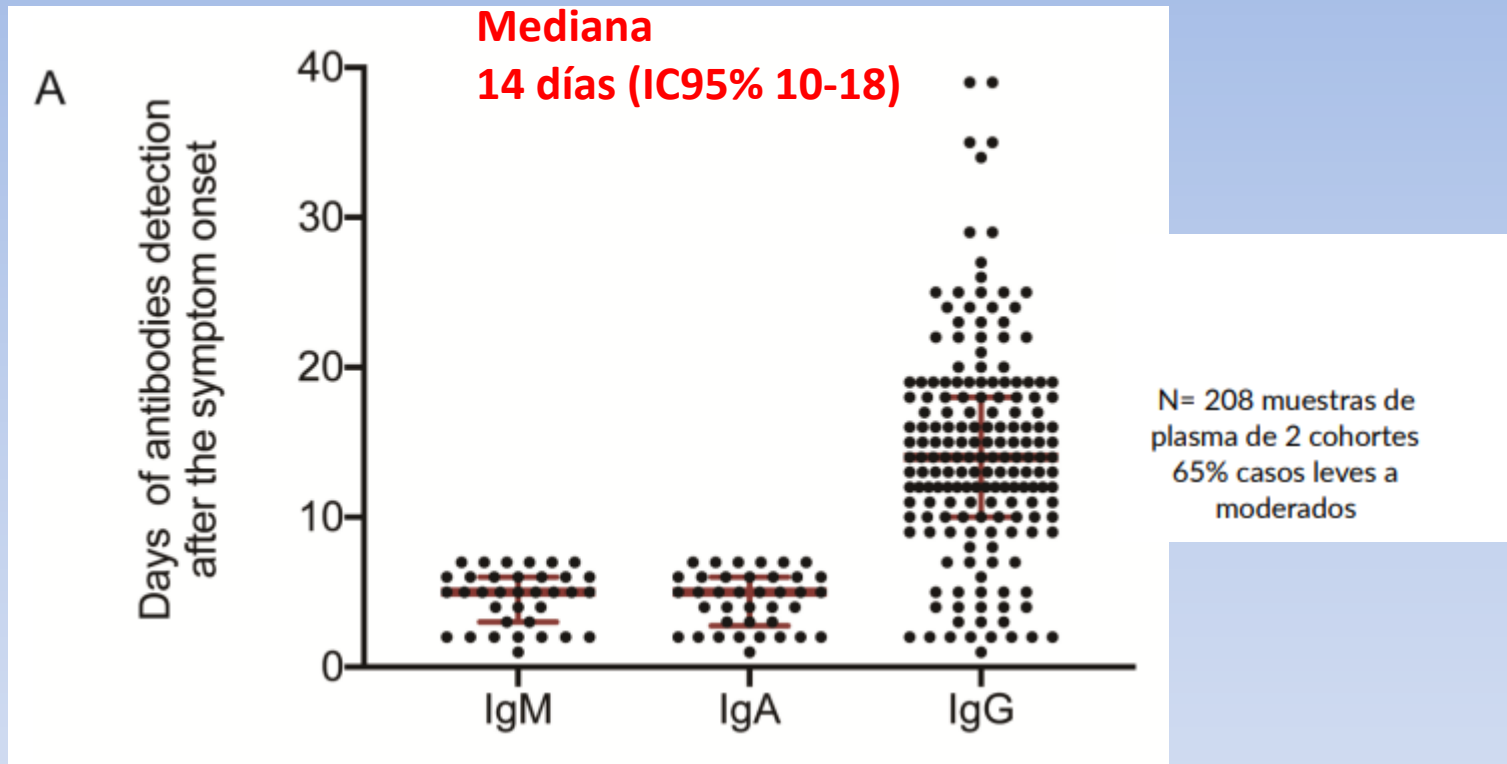
Niveles desarrollados	%
Muy bajos	30
Medio-Bajos	17
Medio-altos	39
Altos	14



Niveles significativamente más altos en pacientes de edad avanzada y de mediana edad, con el aumento del valor de la proteína C reactiva y con descenso de n° de linfocitos

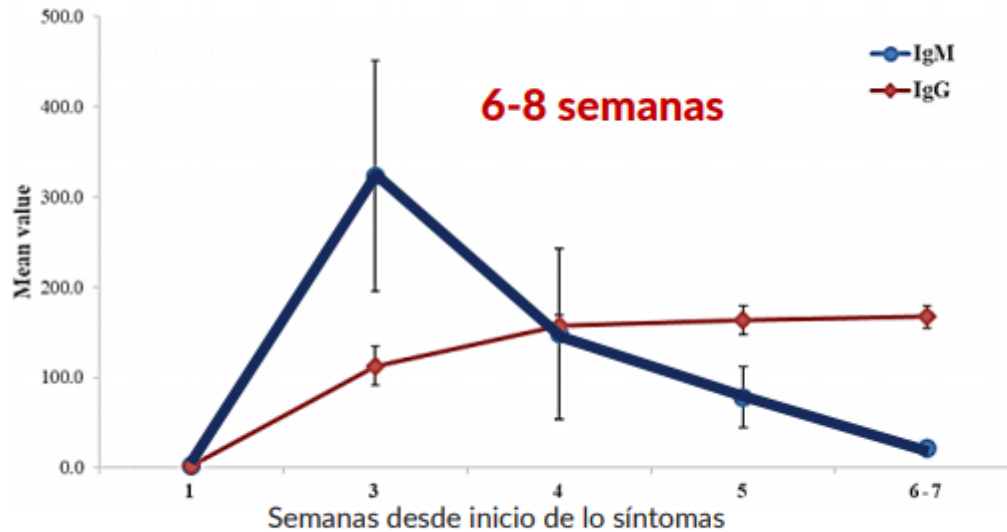
Mertens P, De Vos N, Martiny D, Jassoy C, Mirazimi A, Cuypers L, et al. Development and potential usefulness of the COVID-19 Ag Respi-Strip diagnostic assay in a pandemic context. medRxiv 2020.04.24.20077776

¿Cuándo se empiezan a producir IgA, IgM, IgG frente a SARS-CoV-2?



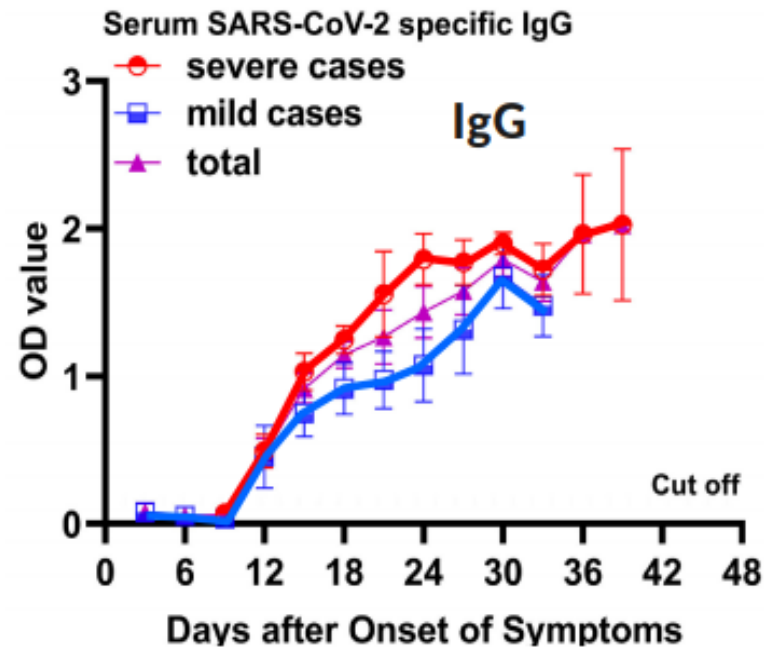
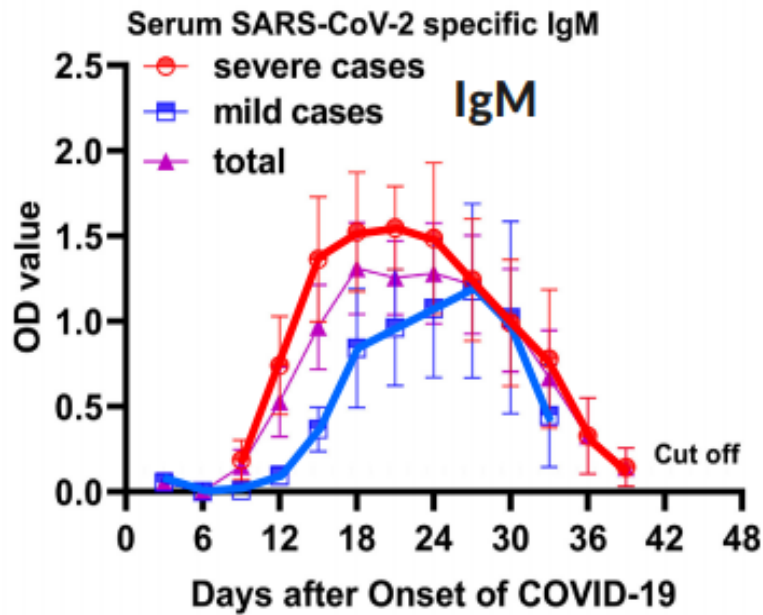
Mertens P, De Vos N, Martiny D, Jassoy C, Mirazimi A, Cuypers L, et al. Development and potential usefulness of the COVID-19 Ag Respi-Strip diagnostic assay in a pandemic context. medRxiv 2020.04.24.20077776

¿Cuánto tiempo tarde en desaparecer la IgM?



Todos los pacientes incluidos tuvieron pruebas de IgM e IgG **después de 2 semanas** desde el inicio de los síntomas

N= 34 pacientes hospitalizados
Método ELISA



Los **casos graves**:

- Respuesta IgM **más temprana**
- **Niveles más altos** de IgM e IgG

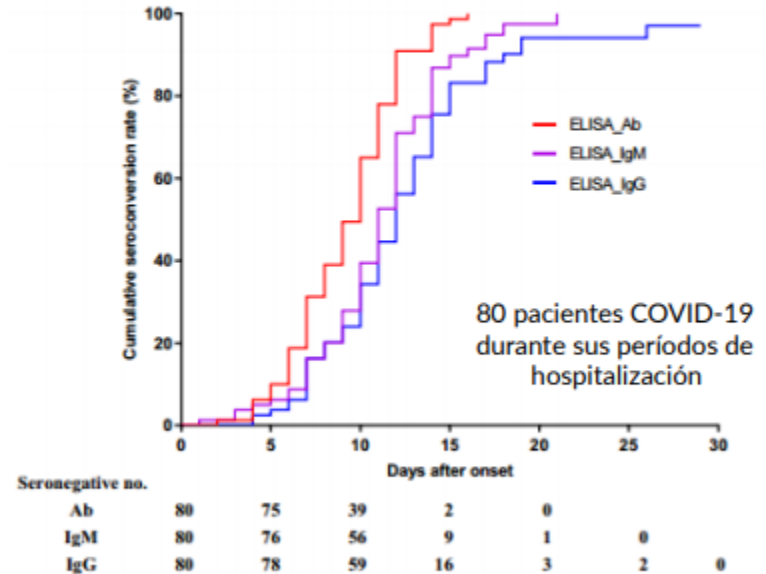
n= 27 COVID-19 hospitalizados (17 casos graves).
Mediana de edad. 62 años

Mertens P, De Vos N, Martiny D, Jassoy C, Mirazimi A, Cuypers L, et al. Development and potential usefulness of the COVID-19 Ag Respi-Strip diagnostic assay in a pandemic context. medRxiv 2020.04.24.20077776

Dinámica de aparición de Ac totales (Ab), IgM e IgG,

N=80	Ab	IgM	IgG
Tasas de seroconversión	98,8%	93,8%	93,8%
Tiempo medio de seroconversión			
Días tras la exposición al COVID-19	15	18	20
Días después del inicio de síntomas	9	10	12
Sensibilidad desde inicio de los síntomas			
1-7 días	64,1%	33,3%	33,3%
> 2 semanas	100%	96,7%	93,3%

Medidos mediante técnica de ELISA



Mertens P, De Vos N, Martiny D, Jassoy C, Mirazimi A, Cuypers L, et al. Development and potential usefulness of the COVID-19 Ag Respi-Strip diagnostic assay in a pandemic context. medRxiv 2020.04.24.20077776

Sensibilidad detección RNA y Ac en diferentes días desde inicio síntomas [SARS-CoV-2]					
Días desde inicio	n	RNA [PCR]	Ac Totales	IgM	IgG
Total	173	67,1 (59.4-74.1)	93,1 (88.2-96.4)	82,7 (76.2-88)	64,7 (57.1-71.8)
1-7	94	66,7 (55.7-76.4)	38,3 (28.5-48.9)	28,7 (19.9-39.0)	19,1 (11.8-28.6)
8-14	135	54 (44.8-63.0)	89,6 (83.2-94.2)	73,3 (65.0-80.6)	54,1 (45.3-62.7)
15-39	90	45,5 (32.0- 59.5)	100 (96.0-100.0)	94,3 (87.2-98.1)	79.8 (69.9-87.6)

Método ELISA

Momento adecuado de la prueba de anticuerpos (detección del "pico"):

- **Ac totales:** a partir **2ª semana** desde inicio de los síntomas
- **IgM:** **3ª semana** desde inicio de los síntomas
- **IgG:** **3ª semana** desde inicio de los síntomas

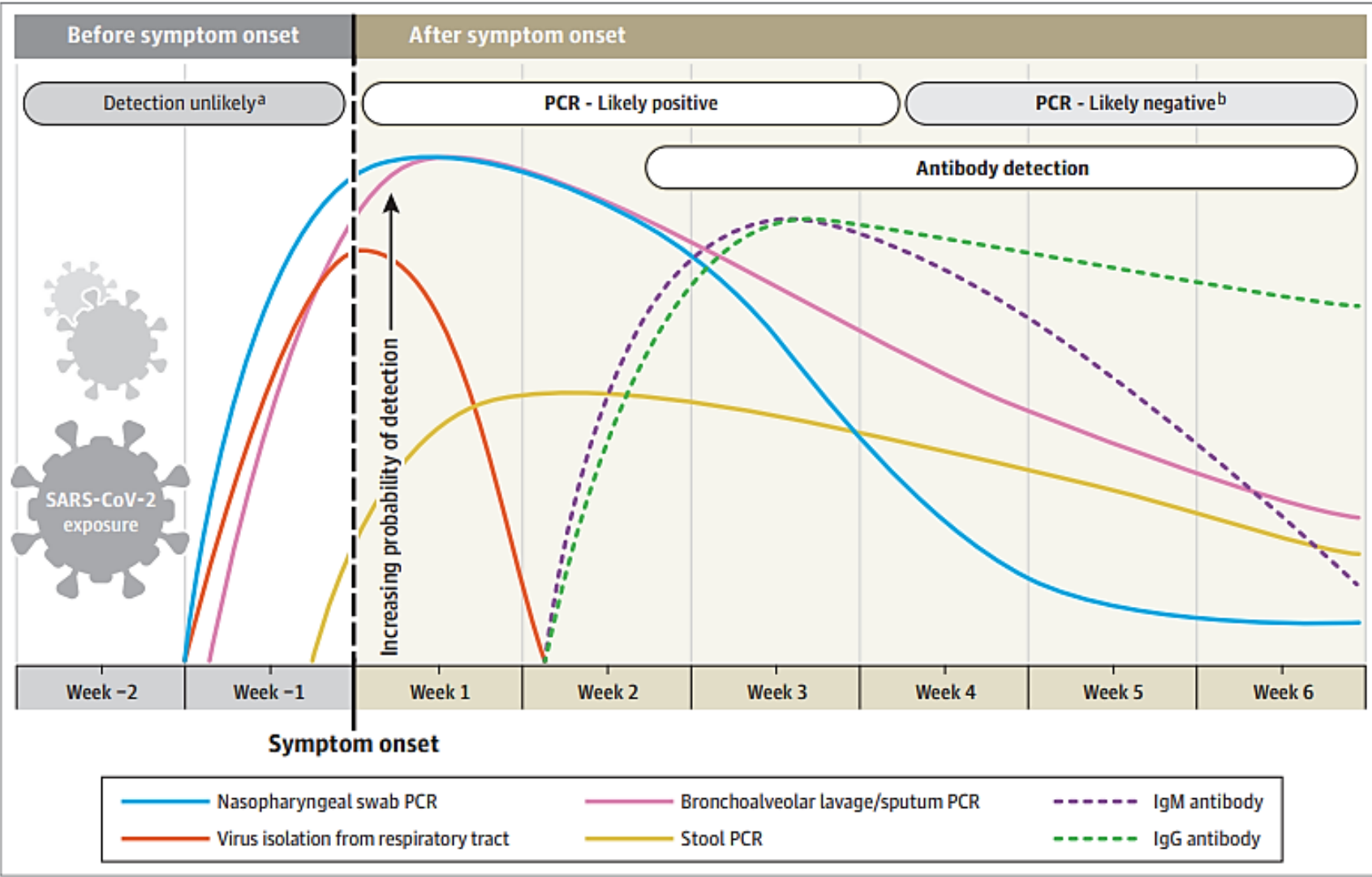
Mertens P, De Vos N, Martiny D, Jassoy C, Mirazimi A, Cuyper L, et al. Development and potential usefulness of the COVID-19 Ag Respi-Strip diagnostic assay in a pandemic context. medRxiv 2020.04.24.20077776

Aplicaciones de las pruebas serológicas de inmunoensayos de detección de anticuerpos COVID-19

- Encuestas de seroprevalencia
- ● Diagnóstico de infección por COVID-19 retrospectivo:
 - ○ PCR [-] con un fuerte vinculo epidemiologico con la infeccion por COVID-19
 - ○ Muestras de suero en la fase aguda y convaleciente.
 - ○ Diagnostico es un diagnostico retrospectivo y demasiado tarde para afectar el aislamiento.
- ● Aplicaciones potenciales:
 - ○ Evaluacion del estado inmune del personal de atencion medica
 - ○ Guiar las estrategias de levantamiento de medidas de bloqueo

Aplicaciones de las pruebas serológicas de inmunoensayos de detección de anticuerpos COVID-19

- La OMS los desaconseja con el objetivo de considerar a aquellos con anticuerpos como protegidos contra la reinfección ("pasaporte de inmunidad", "certificado libre de riesgos")
- No se recomiendan para la detección de casos agudos o activos.



Before symptom onset

After symptom onset

Detection unlikely^a

PCR - Likely positive

PCR - Likely negative^b

Antibody detection

SARS-CoV-2 exposure

Increasing probability of detection

Week -2

Week -1

Week 1

Week 2

Week 3

Week 4

Week 5

Week 6

Symptom onset

Nasopharyngeal swab PCR

Virus isolation from respiratory tract

Bronchoalveolar lavage/sputum PCR

Stool PCR

IgM antibody

IgG antibody

CONCLUSION

- 1.- Sospecha en el contexto epidemiológico actual, sin olvidar las otras enfermedades existentes que presentan cuadro similar
- 2., Diagnóstico clínico (conjunto de síntomas y de signos, examen físico, .
- 3./ Acompañar nuestra presunción diagnóstica de pruebas acordes para el momento de la consulta (día más probable de la enfermedad.

CONCLUSION

4..No deberían utilizarse PCR CONTROL PARA FINALIZAR AISLAMIENTO YA QUE DICHA PRUEBA PUEDE SALIR POSITIVA Y NO ES INDICATIVO DE INFECCIOSIDAD.

- Los criterios de aislamiento para SaRSCOV2 deben estar sustentados en los criterios actuales de la OMS (CASOS LEVES 10 dias , CASOS GRAVES O INMUSUPRIMIDOS 20 días, criterios clínicos.

CONCLUSION

- 5/ Pruebas serológicas: no deberían utilizarse para diagnóstico, son pruebas que miden anticuerpos (respuesta inmunológica a proteínas del SARSCOV2) que comienzan a elevarse entre la 2da y tercera semana de la enfermedad. Se requiere un seguimiento más acusioso de la respuesta inmunológica a largo plazo .(IG M alta persistente no indica infecciosidad.).

FIN GRACIAS

Criterios para poner fin al aislamiento de los pacientes de COVID-19: Reseña científica OMS

- En tres estudios de pacientes con estado de la enfermedad desconocido o variable se observó que después de siete a nueve días de la aparición de síntomas no fue posible realizar cultivos del virus.^{8,29,30} También se estudiaron pacientes que dieron positivo en una segunda prueba de RT-PCR tras haber dado un resultado inicial negativo en el momento de poner fin a su aislamiento, **Y EN NINGUNO DE ELLOS SE OBTUVIERON CULTIVOS VÍRICOS POSITIVOS.** ²⁹ Un posible caso atípico es el de un paciente de COVID-19 leve que siguió dando positivo en la prueba de PCR 63 días después de la aparición de síntomas. En dicho paciente, **LOS CULTIVOS DEL VIRUS OBTENIDO EN MUESTRAS DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS SUPERIORES SOLAMENTE FUERON POSITIVOS EL DÍA DE LA APARICIÓN DE SÍNTOMAS, MIENTRAS QUE LOS QUE SE REALIZARON EN MUESTRAS DE ESPUTO LO FUERON HASTA EL DÉCIMO OCTAVO DÍA.**

Criterios para poner fin al aislamiento de los pacientes de COVID-19: Reseña científica OMS

FUENTE:

. Bullard J, Dusk K, Funk D, et al. Predicting infectious SARS-CoV-2 from diagnostic samples, Clin Infect Dis. 2020 doi:10.1093/cid/ciaa638

. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Symptom-Based Strategy to Discontinue Isolation for Persons with COVID-19. Página web consultada el 12 de junio de 2020.

Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. JAMA. 2020; 323(18):

1843-4. doi:10.1001/jama.2020.3786.

Criterios para poner fin al aislamiento de los pacientes de COVID-19: Reseña científica OMS

- En un estudio llevado a cabo en centros hospitalarios que incluyó a **129 pacientes de COVID-19 en estado grave o crítico** se encontró que en 23 de ellos se obtuvo por lo menos un cultivo vírico positivo. En ese estudio había 30 pacientes inmunodeprimidos. **LA DURACIÓN MEDIANA DE LA LIBERACIÓN DEL VIRUS MEDIDA MEDIANTE CULTIVO FUE DE OCHO DÍAS TRAS LA APARICIÓN DE SÍNTOMAS**, el rango intercuartil fue de 5-11, y el rango de 0-20 días. La probabilidad de detectar el virus en cultivos se redujo por debajo **del 5% tras 15,2 días** de la aparición de síntomas. En este estudio, los pacientes que dieron positivo en el cultivo vírico seguían presentando síntomas en el momento de la recogida de muestras. ¹¹ Este y otros estudios han descrito la correlación existente entre una menor infectividad con la reducción de las cargas víricas^{10,11,29,34} y un aumento de los anticuerpos neutralizantes. ^{10,11,29} A pesar de que el ARN vírico puede detectarse mediante la prueba de PCR incluso después de la desaparición de síntomas, cuando la replicación del virus competente puede aislarse la cantidad de ARN vírico detectado se reduce de forma sustancial con el tiempo y en general por debajo del umbral. Por consiguiente, basándose en los datos actuales, la combinación de tiempo posterior a la aparición de síntomas y la desaparición de síntomas parece ser un enfoque generalmente seguro

Crterios para poner fin al aislamiento de los pacientes de COVID-19: Reseña cientfica OMS

FUENTE:

Qi L, Yang Y, Jiang D, et al. Factors associated with duration of viral shedding in adults with COVID-19 outside of Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Int J Infect Dis.* 2020 doi: 10.1016/j.ijid.2020.05.045.

La Scola B, Le Bideau M, Andreani J, et al. Viral RNA load as determined by cell culture as a management tool for discharge of SARS-CoV-2 from infectious disease wards. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020 doi: 10.1007/s10096-020-

03913-9

Comunicación personal con van Kampen JJA, autor principal de borrador de: Van Kampen JJA, Van de Vijner DAMC, Fraaij PLA, et al. Shedding of infectious virus in hospitalized patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): duration and key determinants. *Medrxiv.* 2020 doi: 10.1101/2020.06.08.20125310

Wolfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-19. *Nature.* 2020; 581: 465-69.