

PAPEL DEL LABORATORIO CLINICO EN EL DIAGNOSTICO DEL COVID-19. ALGUNOS ASPECTOS IMPORTANTES DEL SARS-CoV-2

Maczy González Rincón¹ , Aide Bracho¹ , Dina Abed El Kader¹ , Maribel Sindas¹ .

¹Docente Titular. Escuela de Bioanálisis. Universidad del Zulia.

Recibido 19 mayo 2020. Aceptado 10 junio 2020

RESUMEN:

La enfermedad del Coronavirus conocida por sus siglas en inglés COVID-19, causada por un nuevo Coronavirus llamado SARS-CoV-2 ha supuesto una emergencia médica a nivel mundial, declarada pandemia por la OMS desde el 11 de marzo del 2020 reportándose hasta el momento más de 4.200.000 de contagios confirmados y un poco más de 270.000 decesos en 230 países a nivel mundial. Ante esta emergencia humanitaria global los servicios médicos, de enfermería, laboratorios clínicos y de investigación se han visto en la necesidad de redoblar esfuerzos para afrontar la tarea titánica de diagnosticar, tratar y curar al mayor número de pacientes que requieran ser ingresados en un centro hospitalario. El laboratorio clínico y sus profesionales son esenciales en la detección oportuna y acertada del COVID-19, así como del monitoreo de la evolución del paciente infectado, lo que garantizaría el manejo asertivo por parte del clínico de las complicaciones si se presentasen, ante lo cual el profesional del Bioanálisis debe mantenerse informado y actualizado de las pruebas de laboratorio a realizar en estos casos y de su interpretación clínica acertada. Esta revisión tiene como objetivo general dar a conocer información actualizada sobre la interpretación clínica de los parámetros de laboratorio útiles en el diagnóstico, evaluación y seguimiento de pacientes hospitalizados, por tanto se realizó una búsqueda bibliográfica utilizando descriptores como Pubmed, Scielo y Google académico recopilando las más recientes recomendaciones emitidas por los organismos de salud mundial como la OMS, OPS, CDC USA, CDC Europa y FDA desde enero del 2020.

Palabras Clave: COVID-19, laboratorio clínico, SARS-CoV-2, diagnóstico.

ROLE OF THE CLINICAL LABORATORY IN THE DIAGNOSIS OF COVID-19. SOME IMPORTANT ASPECTS OF SARS-CoV-2

SUMMARY

The Coronavirus disease known by its acronym in English COVID-19, caused by a new Coronavirus called SARS-CoV-2 has led to a worldwide medical emergency, declared a pandemic by the WHO since March 11, 2020, being reported so far more than 4,200,000 confirmed infections and a little more than 270,000 deaths in 230 countries worldwide. In the face of this global humanitarian emergency, medical, nursing, clinical and research laboratories have found it necessary to redouble efforts to face the titanic task of diagnosing, treating and curing the greatest number of patients who require admission to a hospital center. The clinical laboratory and its professionals are essential in the timely and accurate detection of COVID-19, as well as the monitoring of the evolution of the infected patient, which would ensure assertive management by the clinician of complications if they arise, before which The Bioanalysis professional must be kept informed and updated on the laboratory tests to be carried out in these cases and on their correct clinical interpretation. The purpose of this review is to provide updated information on the clinical interpretation of laboratory parameters useful in the diagnosis, evaluation and follow-up of hospitalized patients, therefore a bibliographic search was carried out using descriptors such as Pubmed, Scielo and Google academic, compiling the Most recent recommendations issued by world health organizations such as WHO, PAHO, CDC USA, CDC Europe and FDA since January 2020.

Key words: COVID-19, clinical laboratory, SARS-CoV-2, diagnosis.

Introducción

El COVID-19 (enfermedad del coronavirus 2019) es una enfermedad infecciosa de origen viral producida por un coronavirus conocido como SARS-CoV-2 (Coronavirus 2 del síndrome agudo

respiratorio severo), virus de ARN que se encuentra en los animales (murciélagos, pangolines) diversas mutaciones pudieron haberle dado capacidad de infectar a los seres humanos y de diseminarse de manera amplia (1,2).

Solicitar copia a: Maczy González Rincón (e-mail: maczy.gonzalez@gmail.com)

SARS-CoV-2 está estrechamente relacionado con el SARS-CoV-1 identificado en 2003 y en menor grado con el MERS-CoV descrito en el 2012, todos ellos pueden producir síndrome respiratorio agudo severo con cierta tasa diferencial de mortalidad. Mientras que el SARS-CoV-1 y el MERS-CoV muestran una alta tasa de mortalidad el SARS-CoV-2 es más infeccioso, se detectó inicialmente en Wuhan, China a finales del 2019 diseminándose rápidamente de humano a humano. Los individuos asintomáticos pueden transmitir y controlar la infección sin embargo, su rápida diseminación y contagio ha provocado una pandemia declarada por la OMS desde el 11 de marzo del 2020 (2,3).

Se calcula que alrededor de un 1,2-18% de las personas infectadas no desarrollan síntomas, un 80 % desarrollan síntomas de leve a moderada intensidad y se recuperan sin necesidad de un tratamiento especial, del 10-15% desarrollan enfermedad severa y el resto de forma crítica. Aquellos pacientes de avanzada edad y/o con diversas comorbilidades como enfermedad cardiovascular, diabetes, cáncer, enfermedad respiratoria (EPOC) entre otras, tiene mayor probabilidad de desarrollar síntomas de mayor gravedad como neumonía bilateral, síndrome de distres respiratorio agudo, shock séptico, trombosis inmunitaria, coagulopatías como el CID (Coagulación Intravascular diseminada) y falla multiorgánica, entre otros (3).

El tiempo promedio desde el inicio de los síntomas hasta la recuperación es de aproximadamente 2 semanas en caso de enfermedad leve y de 3 a 6 semanas en los casos críticos sin complicaciones adicionales.

El SARS-CoV-2 se transmite de persona a persona a través principalmente de secreciones respiratorias y gotículas de saliva al hablar, toser o estornudar. También se transmite por contacto con superficies contaminadas al tocarse ojos, nariz o boca. No hay certeza de contagio fecal-oral. La tasa de contagio es alta, se calcula que una persona contagiada puede a su vez infectar a 2-3 personas, el periodo de incubación dura de 2 a 14 días y los síntomas más comunes son fiebre > de 38°C, tos seca y dificultad para respirar (disnea) (1).

Diagnóstico del COVID-19: Pruebas moleculares y pruebas serológicas rápidas

El diagnóstico no se puede realizar exclusivamente a través de los signos y síntomas que refiera el paciente y que suelen desarrollarse como consecuencia de la enfermedad respiratoria, sino que es esencial confirmar

la presencia del virus. Entre los signos y síntomas más importantes que los pacientes infectados suelen desarrollar se encuentran: Fiebre 80-100%, Mialgia 11-35%, Tos 50-82%, Fatiga 44-70%, Espujo 28-33%, Disnea 31-40% (4).

En algunas poblaciones se han referido ampliamente otros síntomas adicionales como pérdida del olfato, el gusto y desorientación entre otros síntomas neurológicos (4,5).

El laboratorio clínico tiene un rol muy importante no solo en el diagnóstico de la enfermedad sino también en el seguimiento del curso de la enfermedad, la evaluación del riesgo de evolucionar hacia formas más severas y en la vigilancia epidemiológica.

El test molecular que detecta el ARN del SARS-CoV-2 es la Reacción en cadena de la Polimerasa de Transcripción Reversa en Tiempo Real (en inglés, *Real-Time Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*, RT-PCR) se emplea para confirmar la presencia del virus y se considera la prueba gold standard. Las pruebas de serología de anticuerpos IgG e IgM totales o IgG e IgM por separado anti SARS-CoV-2 en sangre total, plasma y suero, pueden detectar los anticuerpos específicos contra el virus y son útiles para determinar la seroprevalencia de la infección en una población, permitiendo no solamente detectar individuos con infección activa sino también a aquellos que ya estuvieron expuestos (6).

Los tests serológicos basados en ensayos de Inmuno cromatografía de flujo lateral (LFAI) son métodos de inmunodiagnóstico “rápidos” (según la IFCC), que detectan IgG e IgM totales o discriminadas, mientras que el ELISA que es una prueba de inmunoabsorción ligado a enzimas (en inglés, *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*, ELISA), es un método de inmunodiagnóstico “rutinario” (según la IFCC), que detectan IgG e IgM por separado son más sensibles y específicos, sin embargo, la OPS en cualquiera de los casos no los recomiendan para la detección temprana de la infección viral (6,7).

Una de las debilidades de estos tests de inmunoglobulinas totales (IgG e IgM) es que pueden presentar reactividad cruzada con otras especies de Coronavirus y otros virus relacionados, por otro lado, y lo más importante es que:

1. No discriminan entre IgG e IgM específicas del virus, ya que detectan Igs totales tanto IgG como IgM, y por lo cual no hay manera de conocer si la

persona en caso de resultar positiva (+) tiene la infección activa (IgM+) o es pasada (IgG+) (6).

2. Los anticuerpos contra cualquier microorganismo que infecta por primera vez a un ser humano necesitan de al menos de 7 a 14 días para producirse en cantidad suficiente como para ser detectados por este tipo de tests, de manera tal que, si la persona testeada tuvo contacto con el virus apenas 7 días atrás dependiendo de su sistema inmunitario puede no haber podido generar la cantidad suficiente de anticuerpos como para que sean detectados por estas pruebas rápidas y eso limita la utilidad de las mismas en el diagnóstico y detección de personas contagiadas con el virus y en esta fase inicial del contacto viral (primeros 7 días) la sensibilidad del test se reduciría a un 40% (6,7).
3. A pesar de que las pruebas rápidas para anticuerpos totales que se están aplicando en el país y a nivel internacional aseguran que tienen más de un 80% de sensibilidad y 90% de especificidad, la OMS no las recomienda para la confirmación de casos COVID-19 positivo. En todo caso, estas pruebas positivas deben ser confirmadas con el test molecular considerado Gold standard que es la RT-qPCR (reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real y transcriptasa reversa). Y si se desea hacer un despistaje o screening ampliado de las

personas contagiadas sintomáticas o no de manera global o generalizada, la prueba por excelencia con un alto grado de sensibilidad y especificidad es la RT-qPCR (6,9).

Se conoce que se están desarrollando pruebas rápidas no moleculares (ELISA, Inmunofluorescencia) para detectar antígeno viral las mismas se encuentran en los ensayos preliminares de rigor exigidos por la FDA y la OMS para lograr la autorización de su uso y posterior comercialización. De estas pruebas que detectan antígeno viral se conoce que su valor predictivo positivo es muy bueno es decir que poseen alta especificidad; pero su valor predictivo negativo es bajo, lo que indica una baja sensibilidad, por lo cual no deben ser empleadas para descartar un caso que resulte negativo y el mismo debe ser confirmado a través de la RT-PCR. En conclusión, las pruebas rápidas siempre deberían ser complementadas con la prueba molecular RT-PCR o RT-qPCR (1, 5, 10).

Complicaciones clínicas más comunes: Pruebas de laboratorio más útiles en su evaluación

De un estudio llevado a cabo en 191 pacientes con COVID-19 atendidos en un Hospital de Wuhan, se destaca que la excreción del virus puede tener una duración media de 20 días en los sobrevivientes y que el coronavirus fue detectable hasta el final en las personas

Tabla 1 (6). Muestras que se deben colectar en pacientes sintomáticos y contacto

Procedencia	TEST	Tipo de Muestra	Condiciones de la muestra
Paciente sintomático	RT-qPCR	Tracto Respiratorio Inferior: Espudo Aspirado Lavado Tracto respiratorio superior: Hisopado nasofaríngeo y orofaríngeo Lavados y aspirados nasofaríngeo (11) Heces, sangre completa, material de autopsia	Recolectada en paciente con síntomas. En caso de ser – debe ser repetido una semana después
Paciente sintomático	Serología (pruebas rápidas)	Suero o sangre capilar	Muestras pareadas tomadas al inicio de la infección y luego de 2-4 semanas en el periodo de convalecencia
Contactos (recomendado en centros geriátricos o de salud con brotes en contactos sintomáticos o no. Contactos de pacientes positivos)	RT-qPCR Serología	Hisopado nasofaríngeo u orofaríngeo Suero o sangre capilar	Dentro del periodo de incubación Muestras pareadas tomadas al inicio de la infección y luego de 2-4 semanas en el periodo de convalecencia

Tabla 2. (1,7) Alteraciones de las pruebas de Laboratorio Clínico en pacientes adultos con COVID-19 y su posible significado clínico

Prueba de Laboratorio	Alteraciones de laboratorio más comunes	Posible significado clínico y biológico
Conteo sanguíneo completo	Aumento de leucocitos Aumento de Neutrofilos Disminución de linfocitos Disminución de plaquetas Aumento MDW (Anchura de distribución monocítica)	Infección viral/Bacteriana (aumentada) Superinfección viral/ bacteriana Disminución de la respuesta inmunitaria al virus Coagulación Intravascular Diseminada CID Severa infección viral/viremia/Sepsis viral
Albumina	Disminución	Daño de la función hepática
LDH	Aumento	Lesión pulmonar y/o daño orgánico difundido
Alanino Transferasa ALT	Aumento	Lesión hepática y/o daño orgánico difundido
Aspartato Transferasa AST	Aumento	Lesión hepática y/o daño orgánico difundido
Bilirrubina total	Aumento	Lesión hepática
Creatinina	Aumento	Lesión renal
Troponina cardiaca	Aumento	Lesión cardiaca
Dímeros D	Aumento	Activación de la coagulación sanguínea/CID
Tiempo de Protrombina TP	Aumento	Activación de la coagulación sanguínea/CID
Procalcitonina	Aumento	Infección viral/bacteriana aumentada
Proteína C Reactiva	Aumento	Severa infección viral/viremia/Sepsis viral
Ferritina	Aumento	Inflamación severa
Citocinas IL-6, IL-12, IL-17, IL-18, TGFβ, CSF-GM, CSF-G, TNF	Aumento	Síndrome de tormenta de citocinas

TABLA 3 (9). Pruebas diagnósticas del COVID-19 y su significado clínico

RT-qPCR (Transcriptasa reversa-Reacción en cadena de la polimerasa)	*IgM	*IgG	Interpretación Clínica
-	-	-	Negativo
+	-	-	Periodo de ventana
+	+	-	Estadio temprano de infección
+	+	+	Fase activa de infección
+	-	+	Fase final de infección
-	+	-	Estadio temprano de infección con falso-
-	+	+	En evolución. Confirmar PCR- (curado)
-	-	+	Infección curada y pasada

*Las pruebas rápidas que se están aplicando en diversos países del mundo detectan IgG e IgM totales sin discriminar por separado cada una de ellas como se reporta en esta tabla, por lo cual, por si solas y en conjunto (IgG+IgM) solo son un referente de la seroprevalencia específica para SARS-CoV-2 responsable del COVID-19, de manera tal que estos resultados en cualquier caso deben ser complementados y confirmados con la prueba RT-qPCR (9, 10).

fallecidas, la excreción prolongada del virus puede sugerir que los pacientes todavía pueden ser capaces de propagar el SARS-CoV-2, por ello se recomiendan no dar de alta a los pacientes hasta que 2 pruebas de PCR consecutivas sean negativas (2,9).

En el estudio también se documenta el momento de la aparición de las diferentes complicaciones tales como Sepsis, Síndrome de distres respiratorio agudo severo (SDRA), insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia renal aguda e infección secundaria, entre otras. Destacándose entre las dos complicaciones más importantes, la respuesta inflamatoria sistémica debido al síndrome de liberación de citocinas (CRS) o tormenta de citocinas y en segundo lugar la activación sistémica de la coagulación (1).

En el caso del Síndrome de liberación de las citocinas y la consecuente respuesta inflamatoria sistémica se ha observado y detectado niveles elevados de IL-6 y de otras citocinas proinflamatorias en pacientes con COVID-19 grave esto aunado a otros parámetros clínicos y de laboratorio asociados como linfopenia y ferritina sérica elevada, lo cual permite inferir que algunos de estos pacientes pueden desarrollar la tormenta de citocinas y el CRS. En este síndrome ocurre una respuesta inflamatoria aguda y sistémica por activación de grandes cantidades de leucocitos que liberan elevadas cantidades de citocinas proinflamatorias (2, 12,13).

La fisiopatología no está aún muy clara, sin embargo, como fruto de las observaciones clínicas se presume que cuando la respuesta inmunitaria no es capaz de controlar eficazmente al virus, como ocurre en pacientes de edad avanzada cuyo sistema inmunitario puede encontrarse debilitado, el virus podría propagarse generando daño tisular pulmonar, con activación de los macrófagos y granulocitos lo que conduciría a la liberación masiva de citocinas proinflamatorias. Esta hiperinflamación pulmonar estaría asociada al SDRA descrito como causa principal de mortalidad por COVID-19 (14,15).

Por otro lado, la activación sistémica de la coagulación es la segunda complicación descrita más importante su desarrollo se basa en la teoría o concepto de inmunotrombosis que se describe como la interacción entre el sistema inmunitario y el sistema de la coagulación en respuesta a la infección por microorganismos y así evitar su propagación (15).

La activación de estos sistemas de manera exacerbada puede desencadenar una Coagulopatía por consumo conocida como Coagulación Intravascular diseminada

(CID) que cursa con depósitos masivos de fibrina en la circulación sanguínea, lo que genera inevitablemente daño orgánico y empeoramiento del pronóstico y evolución de los pacientes lo cual parece hacerse más severa mientras el cuadro séptico se agrave, produciendo falla multiorgánica y la muerte (4,15).

La actual pandemia ocasionada por el SARS-CoV-2, parece ser un ejemplo de infección viral asociada a una respuesta inflamatoria sistémica en conjunto con la activación del sistema de la coagulación en los pacientes sintomáticos. Aun cuando el CID es mayormente reconocida como una complicación debida a infecciones bacterianas, la infección por el coronavirus también puede inducirla y provocar fenómenos tromboticos (2,15).

Más recientemente diversos estudios clínicos han demostrado que los Dímeros D se constituyen en un factor pronóstico relevante de mortalidad, ya que niveles elevados de Dímeros D específicamente superiores a 1000 ng/ml en conjunto con valores elevados de ferritina por encima de 500 ng/ml se han podido asociar con un riesgo 18 veces superior de mortalidad. De manera tal que, hoy en día se incluyen en el screening de todo paciente sintomático COVID-19 positivo (2,15).

La evidencia de que una Coagulopatía esté presente en estos pacientes ha promovido la implementación de estrategias terapéuticas con antitrombóticos y anticoagulantes, en particular en pacientes ingresados a terapia intensiva que cursen con daño orgánico y/o episodios isquémicos (15).

Por otro lado, es de importancia mencionar que no se tiene claro de qué manera afecta la COVID-19 a aquellos personas que presentan enfermedades de base como las enfermedades autoinmunes, y si el tratamiento instaurado podría favorecer o no el curso de la infección viral (16).

En conclusión, todas estas evidencias solo hacen reafirmar la importancia que tienen los parámetros del laboratorio clínico en el seguimiento de la evolución de los pacientes con COVID-19 sintomáticos (17), lo que permite al médico predecir la descompensación del paciente e instaurar anticipadamente la terapia antitrombótica (anticoagulantes) y corticoides, etc., que permitan manejar las complicaciones más comunes como las respiratorias, cardíacas y de la coagulación observadas en los casos graves que ameritan su ingreso a terapia intensiva (18).

Por lo cual, se debe ser capaz de realizar un diagnóstico

temprano de la enfermedad, aislando rápidamente los casos positivos para SARS-CoV-2, retrasando de esta manera la propagación del virus, con su posterior control o estabilización de los nuevos contagios.

Referencias bibliográficas

1. Meichtry V. COVID-19. Importancia de los parámetros de laboratorio en el seguimiento de la evolución de la enfermedad. Edición especial. NotiWiener. #188. Año LIV. Abril 2020.
2. Saxena Sh K. Editor. Medical Virology: From Pathogenesis to Disease Control. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis and Therapeutics. First edition. Springer Edition. Singapore 2020, 213p. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/978-981-15-4814-7>.
3. IFCC Information Guide on COVID-19. [página web en Internet]. New York: Siemens Healthcare Diagnostics Inc.; IFCC (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine). [Actualizado 26 marzo 2020; Citado 2 abril 2020]. Disponible en: <https://www.ifcc.org/ifcc-news/2020-03-26-ifcc-information-guide-on-covid-19/>
4. COVID-19 Laboratory Testing guide. [página web en Internet]. Siemens Healthcare Diagnostics Inc. [Actualizado 1 abril 2020; Citado 3 abril 2020]. Disponible en: https://static.healthcare.siemens.com/siemens_hwem-hwem_sxxa_websites-context-root/wcm/idc/groups/public/@global/@lab/documents/download/mda5/njyz/~edisp/covid-19_testingguide_final-07143424.pdf
5. Directrices de Laboratorio para la Detección y el Diagnóstico de la Infección con el Virus COVID-19. [página web en Internet]. PAHO (Organización Panamericana de la salud/OPS) y WHO (Organización Mundial de la Salud) [Actualizado 30 marzo 2020; Citado 30 abril 2020]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/directrices-laboratorio-para-deteccion-diagnostico-infeccion-con-virus-covid-19>
6. Laboratory testing for coronavirus disease (COVID-19) in suspected human cases. [página web en Internet]. WHO (Organización Mundial de la Salud) [Actualizado 19 marzo 2020; Citado 19 abril 2020]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331501?locale-attribute=es&order=desc&scope=&query=corona&sortBy=score&rpp=10&search-result=true>
7. Lippi G, Plebani M. The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease (COVID-19) and viral outbreaks. Clin Chem Lab Med 2020;58(7):1063-1069. doi: 10.1515/cclm-2020-0240.
8. Información y criterios para la priorización de pruebas diagnósticas del SARS-CoV-2 para dirigir las necesidades de adquisición por los sistemas de salud. [página web en Internet]. PAHO (Organización Panamericana de la salud/OPS) y WHO (Organización Mundial de la Salud) [Actualizado 8 abril 2020; Citado 19 abril 2020]. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52148/OPSPHEIHMCOVID-19200010_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y
9. Lu H, Stratton CW, Tang YW. An evolving approach of laboratory assessment of COVID-19, J Med Virol 2020;92 doi: 10.1002/jmv.25954.
10. Wang Y, Kang H, Liu X, Tong Z. Combination of RT-qPCR testing and clinical features for diagnosis of COVID-19 facilitates management of SARS-Cov-2 outbreak. J Med Virol 2020;92:538-539. doi: 10.1002/jmv.25721
11. Zhang JC, Wang SB, Xue YD. Fecal specimen diagnosis 2019 novel coronavirus-infected pneumonia. J Med Virol 2020;92(6):680-682. doi: 10.1002/jmv.25742.
12. Zhang N, Wang L, Deng X, Liang R, Su M, He Ch et al. Recent advances in the detection of respiratory virus infection humans. Review. J Med Virol 2020;92:408-417. <https://doi.org/10.1002/jmv.25674>
13. Tang YW, Schmidtz J, Persing D, Stratton Ch. The laboratory diagnosis of COVID-19 infection: Current Issues and Challenges. J Clin Microbiol 58(6):1-9. doi: 10.1128/JCM.00512-20. 2020
14. Hong KH, Lee SW, Kim TS, Huh HJ, Lim J, Kim SY et al. Guidelines for laboratory diagnosis of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Korea Ann Lab Med 2020;40(5):351-360. doi: 10.3343/alm.2020.40.5.351.
15. Mauricio Esteban Gauna y Juan Luis Bernava. Recomendaciones diagnósticas y terapéuticas ante la respuesta inmune trombótica asociada a COVID-19. CorSalud 2020;12(1):60-63. [Citado 19 abril 2020]. Disponible en: <http://www.revcorsalud.sld.cu/index.php/cors/article/view/615/1096>
16. Schett G, Sticherling M and Neurath M. COVID-19: risk for cytokine targeting in chronic inflammatory diseases? Nat Rev Immunol 2020;20(5):271-272. doi: 10.1038/s41577-020-0312-7.
17. Lineamientos para el uso de pruebas diagnósticas en el laboratorio durante la pandemia SARS-Cov-2 (COVID-19) en Colombia. [página web en Internet]. Ministerio de Salud y Protección Social. Bogotá 2020. [Actualizado 8 abril 2020; Citado 19 abril 2020]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/RID/lineamientos-pruebas-lsp-covid-19.pdf>
18. Luo J. Predictive monitoring of COVID-19. 2020. Disponible en: <https://ddi.sutd.edu.sg/>