



**FACULTAD DE TECNOLOGÍA MÉDICA**

VERIFICACIÓN DE LA SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LA PRUEBA  
ELECSYS ANTI-SARS-COV-2S EN EL ANALIZADOR INMUNOLÓGICO COBAS E

411, LIMA 2022

**Línea de investigación:**

**Salud pública**

Tesis para optar el Título Profesional de Licenciado Tecnólogo Médico en  
Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica

**Autora:**

Cucho Gamboa, Mayda Isabel

**Asesor:**

Retamal Salazar, Alejandro Augusto

(ORCID: 0000-0001-9128-2979)

**Jurado:**

Garay Bambaren, Juana Amparo

Lazon Mansilla, David Felix

Rojas León, Roberto Eugenio

**Lima - Perú**

**2023**



### Reporte de Análisis de Similitud

Archivo: 1A\_CUCHO\_GAMBOA\_MAYDA\_ISABEL\_LICENCIADO\_2022

Fecha del Análisis: 02/12/2022

Operador del Programa Informático: Sra. Mirtha Vanessa Medina *Vilchez*

Correo del Operador del Programa Informático: [mmedina@unfv.edu.pe](mailto:mmedina@unfv.edu.pe)

Porcentaje: 16 %

Asesor: Mg. Alejandro Augusto Retamal Salazar

Título: "VERIFICACIÓN DE LA SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LA PRUEBA ELECSYS ANTI-SARS-COV-2S EN EL ANALIZADOR INMUNOLÓGICO COBAS E 411, LIMA 2022"

Enlace: <https://cutt.ly/M1PZwvU>



*Zoila Santos P.*

Jefe de la Oficina de Grados y Gestión del Egresado:

Sello

Firma

Mg. Zoila Santos Chero Pisfil

Nombres y Apellidos



## **FACULTAD DE TECNOLOGÍA MÉDICA**

VERIFICACIÓN DE LA SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LA PRUEBA  
ELECSYS ANTI-SARS-COV-2S EN EL ANALIZADOR INMUNOLÓGICO COBAS E 411,  
LIMA 2022

**Línea de investigación: Salud pública**

Tesis para optar el Título Profesional de Licenciado Tecnólogo Médico en Laboratorio Clínico y

Anatomía Patológica

**Autora**

Cucho Gamboa, Mayda Isabel

**Asesor**

Retamal Salazar, Alejandro Augusto  
(ORCID: 0000-0001-9128-2979)

**Jurado**

Garay Bambaren, Juana Amparo

Lazon Mansilla, David Felix

Rojas León, Roberto Eugenio

**Lima – Perú**

**2023**

## **DEDICATORIA**

El presente trabajo de investigación se lo dedico a mis padres, Rodecinda Gamboa Cucho y Daniel Cucho Gutiérrez, en agradecimiento al amor y apoyo incondicional que me brindan, pues son ellos el motivo que me impulsan a seguir mis sueños y cumplir mis metas.

## INDICE

RESUMEN.....	vii
ABSTRACT.....	viii
I. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 Descripción y formulación del problema .....	2
1.2 Antecedentes.....	5
1.3 Objetivos.....	8
1.3.1 Objetivo General.....	8
1.3.2 Objetivo Especifico.....	8
1.4 Justificación .....	9
1.5 Hipótesis.....	11
II. MARCO TEÓRICO .....	12
2.1 Bases teóricas sobre el tema de investigación.....	12
III. MÉTODO.....	27
3.1 Tipo de investigación .....	27
3.2 Ámbito temporal y espacial.....	27
3.3 Variables.....	27
3.4 Población y muestra .....	28
3.5 Instrumentos .....	28
3.6 Procedimientos .....	28
3.7 Análisis de datos.....	29
3.8 Consideraciones éticas.....	29
IV. RESULTADOS .....	31

4.1	Verificación de la sensibilidad diagnóstica .....	31
4.1.1	Sensibilidad declarada por el fabricante .....	34
4.1.2	Verificación de la sensibilidad en sueros de 1 a 13 días post RT-PCR ....	35
4.1.3	Verificación de la sensibilidad en sueros $\geq 14$ días post RT-PCR .....	41
4.2	Verificación de la especificidad diagnóstica. ....	43
4.2.1	Especificidad declarada por el fabricante .....	44
4.2.2	Verificación de la especificidad.....	44
V.	DISCUSIÓN DE RESULTADOS .....	47
VI.	CONCLUSIONES.....	51
VII.	RECOMENDACIONES .....	52
VIII.	REFERENCIAS .....	53
IX.	ANEXOS.....	58

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Coronavirus de importancia médica .....	13
Tabla 2 Cálculo de sensibilidad y especificidad .....	24
Tabla 3 Operacionalización de variables .....	27
Tabla 4 Resultados de Elecsys Anti SARS CoV 2S en sueros con 1 a 13 días post RT-PCR. ...	32
Tabla 5 Resultados de Elecsys Anti SARS CoV 2S en sueros con $\geq 14$ días post RT-PCR.....	33
Tabla 6 Especificaciones para sensibilidad declarado por el fabricante.....	35
Tabla 7 Verificación de la sensibilidad en sueros de 1 a 13 días post RT-PCR.....	35
Tabla 8 Verificación de la sensibilidad en sueros $\geq 14$ días post RT-PCR .....	41
Tabla 9 Resultados de Elecsys Anti SARS CoV 2S en sueros no reactivos .....	43
Tabla 10 Especificaciones para especificidad declarado por el fabricante.....	44
Tabla 11 Verificación de la especificidad en sueros no reactivos .....	44

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 Estructura del virus SARS CoV 2 .....	14
Figura 2 Producción de anticuerpos en la infección por SARS CoV 2. ....	18
Figura 3 Marcadores en la identificación del virus del SARS CoV 2 .....	19
Figura 4 Unión del virus SARS CoV2 con receptor celular .....	21
Figura 5 Principio de la prueba Elecsys Anti SARS CoV 2S (Roche Diagnóstica, 2021). ....	22
Figura 6 Criterios de aceptabilidad para la verificación .....	26
Figura 7 Verificación de la sensibilidad en sueros obtenidos de 1 a 13 días posterior a confirmación por RT-PCR .....	40
Figura 8 Verificación de la sensibilidad en sueros con $\geq 14$ días posterior a confirmación por RT-PCR.....	42
Figura 9 Verificación de la especificidad en sueros no reactivo.....	46

## RESUMEN

**Introducción:** En la actualidad la infección por el virus de SARS CoV 2 es una problemática en la salud pública, en el Perú el número de contagios y fallecidos es elevado, la prueba de laboratorio estándar es la RT - PCR, pero surge la necesidad de crear pruebas que sean rápidas, sensibles y de fácil operación. Las pruebas serológicas que son usadas en la detección de anticuerpos del COVID 19, siendo primordial que los laboratorios verifiquen su desempeño en las propias condiciones del laboratorio. En este estudio se evalúa la prueba Elecsys Anti-SARS-CoV 2S inmunoensayo usado para la determinación cuantitativa de anticuerpos por el método de electro-quimioluminiscencia de la casa comercial Roche. **Objetivo:** Verificar la sensibilidad y especificidad de la prueba Elecsys Anti-SARS-CoV-2S en el equipo automatizado Cobas e 411. **Método:** Estudio descriptivo, observacional, retrospectivo de corte transversal, se realizó la verificación de la sensibilidad y especificidad del inmunoensayo Elecsys Anti SARS CoV 2S. **Resultados:** Se evaluó la sensibilidad analizando 100 sueros confirmados por RT-PCR positivo para COVID 19: en 38 sueros con 1-13 días post RT-PCR se encontró una sensibilidad el 84.21% (IC 69.59-91.93%) y 62 sueros con  $\geq 14$  días post RT-PCR obteniendo una sensibilidad del 98.37% (IC 91.42-99.71%). Se evaluó la especificidad analizando 25 sueros con ausencia de anticuerpos y vacunación obtenido una especificidad del 100% (IC al 95% de 86.69-100%). **Conclusiones:** Se verifica la sensibilidad y especificada siendo aceptable según las especificaciones del fabricante en las propias condiciones del laboratorio.

*Palabras clave:* SARS CoV 2, verificación, sensibilidad, especificidad.

## ABSTRACT

**Introduction:** At present, the infection by the SARS CoV 2 virus is a problem in public health, in Peru the number of infections and deaths is high, the standard laboratory test is RT - PCR, but the need arises for create tests that are fast, sensitive and easy to operate. The serological tests that are used in the detection of COVID 19 antibodies, it being essential that the laboratories verify their performance in the laboratory's own conditions. This study evaluates the Elecsys Anti-SARS-CoV 2S immunoassay test used for the quantitative determination of antibodies by the electro-chemiluminescence method from the commercial company Roche. **Objective:** Verify the sensitivity and specificity of the Elecsys Anti-SARS-CoV-2S test in the Cobas e 411 automated equipment. **Method:** A descriptive, observational, retrospective, cross-sectional study, verification of the sensitivity and specificity of the Elecsys immunoassay was performed. Anti-SARS CoV 2S. **Results:** Sensitivity was evaluated by analyzing 100 sera confirmed by RT-PCR positive for COVID 19: in 38 sera with 1-13 days post RT-PCR, a sensitivity of 84.21% (CI 69.59-91.93%) was found, and 62 sera with  $\geq 14$  days post RT-PCR obtaining a sensitivity of 98.37% (CI 91.42-99.71%). The specificity was evaluated by analyzing 25 sera with the absence of antibodies and vaccination, obtaining a specificity of 100% (95% CI of 86.69-100%). **Conclusions:** The sensitivity is verified and specified, being acceptable according to the manufacturer's specifications in the laboratory's own conditions.

*Keywords:* SARS CoV 2, verification, sensitivity, specificity

## I. INTRODUCCIÓN

A inicios de diciembre del 2019, en la provincia de Wuhan en China, se estaban reportando por primera vez casos de neumonía de origen desconocida, esta nueva enfermedad infecciosa producida por un nuevo tipo de coronavirus, que dio origen al síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 2 (SARS CoV 2), que posee una difusión rápida a nivel mundial con tasas elevadas transmisibilidad y mortalidad. Desde entonces los estudios demuestran cada vez más, que el SARS CoV 2 se transmite de manera efectiva entre humanos a través de aerosoles o fómites incluso antes de la aparición de los síntomas y que se ha convertido en una pandemia evolucionando y expandiéndose rápidamente (Pedersen & Ho, 2020).

El virus del SARS CoV 2 puede ocasionar infección a nivel respiratorio, digestivo y del sistema nervioso, extendiéndose esta infección a más de 100 países siendo declarado por la OMS (Organización Mundial de Salud) como pandemia. En nuestro país, así como en otros países la cantidad de contagios es elevado, incrementándose día a día al igual que el número de fallecidos. La prueba estándar para su identificación es la reacción en cadena de polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) pero actualmente es importante incluir pruebas complementarias que permitan reducir el tiempo que demora entre la obtención de la muestra y la emisión del resultado, identificando oportunamente casos sospechosos, previniendo así la propagación de la infección (Instituto Nacional de Salud, 2020).

A pesar de los esfuerzos por contener la infección existe la problemática de como diferenciar los casos positivos de los sanos, los síntomas clínicos comunes reportados son fiebre, tos, mialgias entre otros síntomas que son similares a otras enfermedades producidas por virus, actualmente la prueba molecular es el método diagnóstico estándar para la confirmación del

COVID 19, no obstante estas pruebas pueden presentar ciertas limitaciones como el largo tiempo de respuesta, la necesidad de laboratorios certificados, los procedimientos son complejos y costosos y sumando a esto la presencia de casos falsos negativos reportados para esta prueba. Son estas limitaciones que hacen que la prueba RT-PCR no resulte adecuada para una detección rápida y simple de pacientes limitando la contención del brote, es por ello que surgió la necesidad urgente de crear pruebas que sean rápidas, sensibles y de fácil uso, para así prevenir la transmisión del virus y que puedan brindar un tratamiento y diagnóstico oportuno a los pacientes (Li et al., 2020).

Debido del impacto global que ha producido esta pandemia, la necesidad de desarrollar pruebas diagnósticas ha sido prioridad en la salud pública, para eso estas pruebas deben tener un rendimiento adecuado, con tasas de falsos negativos bajos y una sensibilidad y especificidad alta. Estudios demuestran que a partir del día 10 de inicio los síntomas, la detección del virus en muestras respiratorias disminuye incluso ante una alta sospecha clínica, y son estos casos que las pruebas serológicas que pueden utilizar para la identificación, pues un paciente asintomático infectado es fuente de infección si no se mantiene en cuarentena a tiempo (Gil et al., 2021).

### **1.1 Descripción y formulación del problema**

Actualmente las pruebas usadas en la identificación de anticuerpos contra el SARS CoV 2 tienen un papel importante para combatir la pandemia producida por la COVID 19. La detección de anticuerpos es un indicador excelente de infección anterior, por lo tanto, determina la proporción de la población que ha estado expuesta o infectada previamente. Los estudios de seroprevalencia pueden ayudar a explicar los casos asintomáticos y las personas sintomáticas que no pueden presentarse a los servicios de salud para realizar las pruebas. A medida que los programas de vacunación masiva contra el COVID-19 se implementan a nivel mundial, las pruebas

serológicas pueden tener un papel crucial en la evaluación frente a la vacuna y en la predicción de su efectividad (Allen et al., 2021).

Las pruebas serológicas junto con otras pruebas de laboratorio son útiles en el monitoreo epidemiológico y el control de brotes de la infección por SARS CoV 2. Los inmunoensayos disponibles actualmente eligen como antígenos diana del virus a la proteína espiga (S) o la nucleocápside (N) (Beavis et al., 2020). Su uso se está haciendo frecuente como complemento en el diagnóstico de la infección, el cual ha generado importancia a nivel mundialmente y a pesar que los numerosos análisis lanzadas al mercado son validadas por el fabricante, es indispensable que el laboratorio pueda verificar el desempeño de la prueba en el día a día y en sus propias condiciones (Estrada, 2020).

Actualmente producto de la creciente disponibilidad de vacunas contra el SARS CoV 2, es importante evaluar el rendimiento clínico de las pruebas serológicas que identifiquen anticuerpos contra esta infección (Di Meo et al., 2021).

Según la Norma Técnica Peruana ISO 15189 “Los procedimientos de análisis validados utilizados sin modificaciones se deben someter a una verificación independiente por parte del laboratorio antes de ser introducidos en el uso de rutina esta verificación debe confirmar a partir de obtención de evidencia objetiva (en la forma de características de desempeño) que las características de desempeño para el procedimiento de análisis se han cumplido” (INACAL Perú, 2014, p. 56).

Es fundamental que todo laboratorio clínico debe verificar el uso correcto de las pruebas validadas por el fabricante, antes de ser usadas en sus propias condiciones, infraestructura, población, equipos, persona, etc. generando evidencias objetivas que puedan confirmar su uso

correcto y que deben ser monitoreadas mediante programas en control de calidad interno y externo (Instituto Nacional Calidad, 2020).

Todos laboratorios tienen el deber de asegurar la calidad en sus procedimientos de medida, que permitan generar resultados oportunos, confiables y relevantes para la toma de decisiones clínicas, para eso los procedimientos deben ser precisos y exactos. La verificación de los ensayos permitirá evaluar su desempeño en el uso rutinario, demostrando que se ha cumplido con las especificaciones declaradas por el fabricante en las condiciones propias del laboratorio. Producto de la emergencia sanitaria que ha generado el COVID 19 se han lanzado al mercado gran variedad de pruebas (moleculares, antigénicas, serológicas) las cuales deben demostrar su eficacia con evidencia objetiva antes de ser usadas en los laboratorios (Minsalud, 2020).

Es debido a la problemática en la salud pública producto de esta pandemia, que se han lanzado al mercado muchas pruebas que complementan el diagnóstico de infección por SARS CoV 2, entre ellas el ensayo Elecsys Anti-SARS-CoV 2S, de la casa comercial Roche, este inmunoensayo es usado para la determinación cuantitativa de anticuerpos (incluidos Ig G) específicos del dominio de unión al receptor de la proteína S (spike) del virus mediante el método de Electro quimioluminiscencia (ECLIA), siendo una prueba reciente la cual no cuenta con investigaciones que verifiquen el desempeño de la prueba en nuestra población.

Es por ello que el presente trabajo se formula la siguiente pregunta: ¿Cuál es el resultado del desempeño de la sensibilidad y especificidad de la prueba Elecsys Anti-SARS-CoV-2S en el equipo inmunológico automatizado Cobas e 411, Lima 2022?

## 1.2 Antecedentes

A principios del 2020 donde se dio inicio la pandemia por SARS CoV2, surgió la urgente necesidad de crear pruebas que puedan complementar la identificación de la infección, una de las primeras en salir al mercado fueron las pruebas serológicas que abordaban una serie de necesidades tales como determinar el número de infecciones no detectadas por las pruebas moleculares, permitiendo el cálculo de la tasa de mortalidad generada por el virus, el tratamiento de necesidad medicas inmediatas, entre otros (Einhauser et al., 2021).

Si bien la mayoría de las pruebas serológicas son cualitativas, recientemente se han desarrollado ensayos cuantitativos que miden los anticuerpos contra la proteína S, el cual permitirá medir los títulos de anticuerpos facilitando el seguimiento longitudinal de la respuesta a la inmunidad, incluida la respuesta frente a la vacunación.

Higgins et al. (2021) en Canadá, realizó un estudio donde evaluó el inmunoensayo Elecsys Anti SARS CoV 2S en el equipo Cobas e 411 de la casa comercial Roche, en su estudio analizo 167 muestras de pacientes RT-PCR positivas para SARS CoV2 y 103 muestras negativas, se evaluó la linealidad, la imprecisión, la sensibilidad y la especificidad clínica, donde concluyeron que el ensayo pudo demostrar una mayor sensibilidad (84%) en muestras 15 a 30 días post RT-PCR, con una especificidad del 100% en muestras  $\geq 14$  días post confirmación por RT-PCR, con una imprecisión del 2% a una concentración de 9.06 U/ml, demostrando ser una prueba que cumple con las especificaciones declarada por el fabricante en las condiciones propias del laboratorio.

Schaffner et al. (2020) en Alemania, evaluaron el inmunoensayo Elecsys Anti SARS CoV 2S en el equipo automatizado Cobas 6000 de la casa comercial Roche, en su estudio se incluyó 125 sueros de pacientes con infección para SARS CoV 2 confirmada por RT-PCR y 1159 muestras

con diagnóstico clínico de ausencia de enfermedad. En su estudio se obtuvo una sensibilidad de 97.6% (intervalo de confianza al 95% de 93.2-99.1) mientras que la especificidad encontrada fue del 99.8% (IC al 95% de 99.4-99.9), en el estudio también demostraron que la concentración de anticuerpos es mayor en pacientes hospitalizados a comparación de pacientes ambulatorios sintomáticos y que los pacientes fumadores presentan niveles de anticuerpos más bajos que los no fumadores, concluyendo que el ensayo presenta características favorables en la identificación de la concentración de anticuerpos contra la infección por COVID 19.

Jung et al. (2021) en Corea, evaluaron el desempeño de 3 inmunoensayos cuantitativos que identifican anticuerpos contra la proteína S del SARS CoV 2, se evaluaron 126 sueros de pacientes con infección por COVID 19, y 151 sueros negativos pre pandémicos, los resultados de sensibilidad general fueron mayor del 96% para Architect SARSCoV-2 IgG II Quant y Elecsys Anti SARS CoV 2S (Cobas e 601), seguido del 93.6% para LIAISON SARS CoV 2 TrimericS IgG. Las especificidades de Elecsys anti SARS CoV 2 S y LIAISON SARS CoV 2 TrimericS IgG fueron del 100.0%, seguidas de Architect SARS CoV 2 IgG II Quant con un 99.3%. Demostrando que los tres inmunoensayos cuantitativos automatizados presentan un buen rendimiento siendo útiles para ayudar en el diagnóstico, evaluar la respuesta a la vacunación y la evaluación de la inmunidad colectiva.

Riester et al. (2021) en Suiza, evaluaron el rendimiento del inmunoensayo Elecsys Anti SARS CoV 2 S en el analizador Cobas e 801 de la casa comercial Roche, para este ensayo evaluaron 827 sueros confirmadas por RT-PCR y 7880 sueros pre pandémicos. Los resultados obtenidos para la especificidad y sensibilidad general ( $\geq 14$  días después de la PCR) fueron del 99.95% (intervalo de confianza al 95%: 99.87–99.99) y del 97.92% (IC del 95%: 95.21–99.32), respectivamente. Este método obtuvo una especificidad significativamente mayor en comparación

con el LIAISON SARS CoV 2 S1 / S2 IgG (99.95% frente al 98.82%), ADVIA Centaur SARS CoV 2 total (100% frente a 86.96%), ARCHITECT SARS-CoV-2 IgG (99.97% frente a 99.69%), iFlash -SARS-CoV-2 IgM (100.00% frente a 99.57%) e IgG anti-SARS-CoV-2 EUROIMMUN (100.00% frente a 97.45%) e IgA (100.00% frente a 95.75%). La prueba Elecsys Anti SARS CoV 2 S tuvo una sensibilidad significativamente mayor ( $\geq 14$  días después de la PCR) en comparación con ARCHITECT SARS-CoV-2 IgG con una sensibilidad del 98.70% frente a 87.01, la prueba iFlash-SARS-CoV-2 IgG una sensibilidad del 100.00% frente a 93.42% e IgM sensibilidad del 100.00% frente a 35.53%, y EUROIMMUN Anti SARS CoV 2 IgG una sensibilidad del 98.26% frente a 93.91%. Concluyendo que la prueba Elecsys Anti SARS CoV 2S posee un rendimiento confiable en varias poblaciones de muestras para la identificación de anticuerpos anti S.

Di Meo et al. (2021) en Canadá evaluaron 3 inmunoensayos que detectan anticuerpos serológicos de forma cuantitativa contra la infección por SARS CoV 2 en pacientes post administración de una vacuna ARNm. En el estudio se compararon los niveles de anticuerpos de 98 participantes en los inmunoensayos: Elecsys Anti SARS CoV 2S en el equipo Cobas e 411 de la marca Roche, SARS-CoV-2 TrimericS IgG de la marca DiaSorin y SARS CoV 2 IgG II Quant de Abbott. Se observó una buena concordancia entre los ensayos de Abbott y DiaSorin, y la sensibilidad osciló entre el 100% (IC del 95%: 96-100%) para Roche, el 99% (IC del 95%: 94-100%) para Abbott y el 98% (IC del 95%: 92 –100%) para DiaSorin.

Duggan et al. (2021) en Inglaterra evaluaron el inmunoensayo serológico Elecsys Anti SARS CoV 2S en el equipo inmunológico Cobas e 801 de la casa comercial Roche, analizando un total de 1610 muestras con infección por COVID 19 confirmada por RT-PCR y 5991 muestras negativas obtenidas antes de octubre del 2019. Los resultados para especificidad fueron del 100% en un intervalo de confianza al 95% de 99.1-100% cumpliendo con las especificaciones del

fabricante para especificidad (99.98%, IC al 95% de 99.91-100.00). La sensibilidad en muestras con igual o con más de 14 días post confirmación por PCR fue de del 97.7% (IC al 95% de 95.9-98.8), cumpliendo con lo especificado por el fabricante una sensibilidad del 98.8% (IC al 95% 98.1-99.3) para muestras igual o mayor a 14 días post confirmación PCR.

### **1.3 Objetivos**

#### **1.3.1 *Objetivo General***

Verificar la sensibilidad y especificidad de la prueba Elecsys Anti-SARS-CoV-2S en el analizador inmunológico Cobas e 411, Lima 2022.

#### **1.3.2 *Objetivo Especifico***

Verificar la sensibilidad diagnostica de la prueba Elecsys Anti-SARS-CoV-2S en el analizador inmunológico Cobas e 411, Lima 2022.

Verificar la especificidad diagnosticas de la prueba Elecsys Anti-SARS-CoV-2S en el analizador inmunológico Cobas e 411, Lima 2022.

Calcular el intervalo de confianza al 95% para la sensibilidad y especificidad de la prueba Elecsys Anti-SARS-CoV-2S en el analizador inmunológico Cobas e 411, Lima 2022.

## 1.4 Justificación

El síndrome respiratorio agudo severo 2 SARS CoV 2 causa la enfermedad de COVID 19, fue declarado por la OMS como emergencia sanitaria en la salud pública de importancia a nivel mundial, convirtiéndose rápidamente en una pandemia que ha infectado a millones de pacientes causando la muerte de gran parte de ellas, producto de ello esta enfermedad ha presentado desafíos críticos para los gobiernos y en la salud pública de todo el mundo.

Actualmente el diagnóstico de la infección se realiza mediante la prueba molecular RT-PCR que identifica la presencia del virus del SARS CoV 2 a partir de muestras biológicas como hisopados nasofaríngeos, pero este método presenta limitaciones, como son la presencia de falsos negativos, tiempos de demora en la emisión de resultados, la infraestructura necesaria, los equipos complejos y el personal capacitado para realizar el procedimiento. Es por ello que surgió la urgente necesidad de crear análisis complementarios que ayuden a facilitar la identificación de forma sencilla y temprana de esta enfermedad y así poder controlar el brote.

Como respuesta a esta problemática, empezaron a lanzar al mercado los ensayos serológicos que identifican anticuerpos presentes ante la infección por SARS CoV 2, en casos como en pacientes con elevada sospecha clínica de COVID 19 con resultado RT-PCR negativo, permiten evaluar la seroprevalencia en la población, obtener una estimación más precisa de la tasa de mortalidad, identificar a los individuos que sean susceptibles a la infección, también a aquellos donantes de plasma de convalecencia como terapia en los casos graves de infección, o incluso determinar la inmunidad en las personas que reciben la vacuna y la respuesta frente a esta, todo esto contribuyendo con la contención eficaz del brote como esfuerzo por parte de los gobiernos.

En el mercado existen una variedad de ensayos disponibles (quimioluminiscencia CLIA, inmunoabsorción ligados a enzimas ELISA o inmunocromatografía) para la identificación de anticuerpos generados contra el virus (IgM, IgG, IgA), que a su vez estas pruebas pueden utilizar diferentes antígenos para la reacción inmunológica (Nucleocapside (N), proteína Spike (S), dominio de unión al receptor (RBD) entre otros). Todas estas pruebas han generado entusiasmo y esperanza en la comunidad para el manejo de la enfermedad, desafortunadamente al inicio de la pandemia el mercado mundial se inundó con ensayos serológicos cuyo rendimiento no fue comprobada, generando así una problemática en los gobiernos, al adquirir pruebas que no eran eficaces.

Dada la gravedad y la velocidad que el virus se extendía por todo el mundo, los gobiernos se dedicaron al desarrollo y administración de vacunas contra la SARS CoV 2. Con más de 100 candidatos a vacunas en desarrollo, existe una alta necesidad de ensayos sensibles y específicos que puedan cuantificar la respuesta inmunitaria posterior a la vacunación. Recientemente la casa comercial Roche ha desarrollado un ensayo serológico cuantitativo (Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S) que detecta los anticuerpos contra la proteína S, permitiendo evaluar la respuesta inmunitaria frente a las vacunas.

Frente a todos estos avances en el desarrollo para la contención del virus, los laboratorios clínicos tienen la obligación de evaluar y verificar el uso correcto de estas nuevas pruebas que previamente hayan sido validadas por el fabricante, y esto deberá realizarse en las propias condiciones del laboratorio, infraestructura, equipos, personal entre otros, antes de ser usados en la población. Una vez que el laboratorio haya verificado que la prueba cumple con las especificaciones que declara el fabricante y demuestra con evidencia objetiva, esta podrá generar

resultados confiables, precisos y exactos que permitirán tomar decisiones clínicas que ayuden en el tratamiento del paciente y aseguren la calidad en el diagnóstico.

Es por todos estos motivos que el presente trabajo tiene como objetivo evaluar un nuevo inmunoensayo diseñado para la identificación de anticuerpos frente a infección por SARS CoV2 y a pesar de contar con pocos estudios y aplicaciones en nuestro país, este trabajo permite servir como una guía para poder evaluar el desempeño de las distintas pruebas disponibles en el mercado ya sea para esta enfermedad o para otras más.

### **1.5 Hipótesis**

El presente trabajo de investigación no requiere hipótesis al ser descriptiva.

## II. MARCO TEÓRICO

### 2.1 Bases teóricas sobre el tema de investigación

#### 2.1.1. SARS CoV 2

**2.1.1.1. Origen.** A fines de 2019, en Wuhan, China, 27 pacientes que trabajaban en un mercado de mariscos registraron casos de neumonía de causa desconocida (Pastrian, 2020), Una semana después (7 de enero de 2020), el Centro Chino para el Control de Enfermedades (CDC) aisló un nuevo coronavirus de estos pacientes, inicialmente denominado 2019-nCoV (Reina, 2020), este coronavirus tenía secuencias genéticas homólogas al SARS CoV, que infecta a los murciélagos, luego de 3 semanas se reportaron casos de infección en Tailandia, Japón y Corea. El 11 de febrero, el Comité Internacional de Taxonomía denomina a este nuevo coronavirus SARS CoV 2, y la OMS define al COVID 19 como una enfermedad causada por este virus. El 30 de enero de 2020, la OMS declaró la infección como una emergencia de salud pública internacional y el 11 de marzo como una nueva pandemia debido a la rápida expansión geográfica y al aumento alarmante del número de casos en todos los países (Dabanch, 2021).

**2.1.1.2. Taxonomía.** El virus de SARS CoV 2 pertenecen a la familia Coronaviridae del orden Nidovirales (virus que usan RNAm para su replicación), se dividen en 4 géneros: Alfacoronavirus, Betacoronavirus (que infectan mamíferos, incluido humanos) Gammacoronavirus y Deltacoronavirus (infectan aves) (Pastrian, 2020). Esta infección puede causar enfermedades que van desde el resfriado común hasta formas más graves como el Síndrome Respiratorio del Medio Oriente (MERS CoV) y el Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS CoV), causando la muerte a miles de personas en el 2002.

Se han identificado 7 tipos de coronavirus que son de importancia médica, 4 de ellos presentes en la comunidad (causan problemas respiratorios leves) y 3 que son zoonóticos causantes de enfermedad respiratoria grave (tabla 1) (Díaz & Toro, 2020).

**Tabla 1**

*Coronavirus de importancia médica*

<b>Adquiridos en la comunidad (asociados a enfermedad respiratoria Leve)</b>
Coronavirus humano 229E
Coronavirus humano OC43
Coronavirus humano NL63
Coronavirus humano HKU-1
<b>Zoonóticos (asociados a enfermedad respiratoria grave)</b>
Coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS)
Coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS)
Coronavirus de COVID 19

*Nota.* Fuente obtenida de Díaz & Toro, 2020.

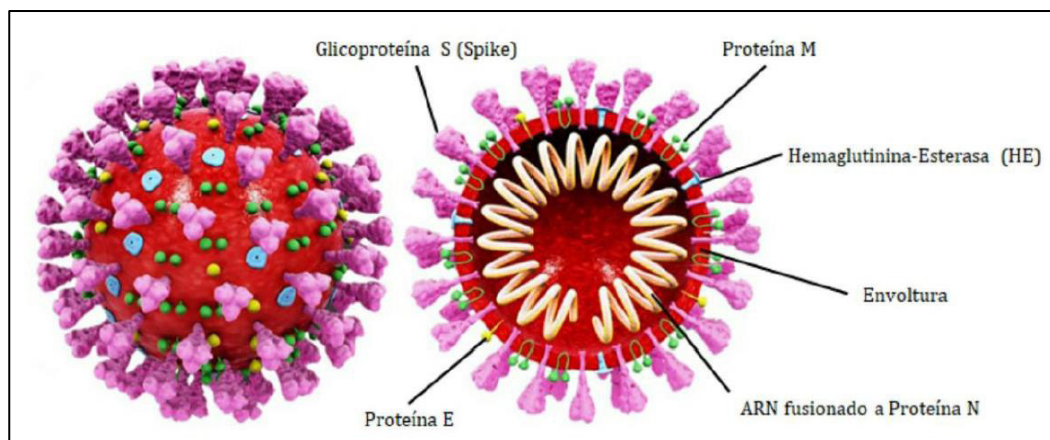
**2.1.1.3. Estructura.** Los coronavirus presentan en su estructura genética ARN, esféricos entre 80 a 120 nm de diámetro, presentan proyecciones compuesta por trímeros de glicoproteína S (Spike) y dímeros de la proteína HE (Hemaglutinina esterasa), la envoltura que recubre al virus esta reforzada por la glicoproteína M, que es la más abundante y proteína E de la envoltura, que es hidrófoba y menos abundante que las demás. Todas estas proteínas están incrustadas en la membrana lipídica de la célula infectada. En su interior se encuentra la nucleoproteína N, que se une al ARN viral para formar una estructura helicoidal (Palacios et al., 2021).

La proteína S forma una espícula formada por 2 subunidades, S1 y S2. La subunidad S1 contiene el dominio de unión al receptor (RBD) responsable de la organización de la proteína S en las espinas, y la subunidad S2 es responsable de unir la membrana viral a la célula. La proteína de

la nucleocápside participa en la dirección del genoma al complejo de transcripción-replicación, así como en el empaquetamiento de la nucleocápside. La proteína de la envoltura E está involucrada en la formación y maduración de la partícula viral. La proteína de membrana M es responsable de la formación viral, también inmoviliza las nucleocápsidas en las membranas de las estructuras internas, como el complejo de Golgi, transporta nutrientes y participa en la formación de la envoltura viral. (figura 1) (Sociedad Argentina de Virología, 2020).

### Figura 1

#### *Estructura del virus SARS CoV 2*



*Nota.* Fuente obtenida, Maguiña et al., 2020.

**2.1.1.4. Transmisión.** El SARS CoV 2 puede ingresar al epitelio respiratorio a través de gotículas que pueden ser liberadas por un individuo enfermo cuando habla, tose o estornuda, el contagio dependerá de la concentración del inoculo viral y las condiciones de inmunidad del paciente. Si el inoculo es pequeño y el individuo posee un sistema inmune sano, el sistema inmune innato combate la infección en las vías aéreas superiores. Pero si el inoculo es mayor y el paciente presenta enfermedades crónicas (obesidad, deficiencia sistema inmune, diabetes) la infección se

llevará a cabo en las vías respiratorias inferiores causando las formas graves del COVID 19 (Espinosa, 2020).

En el organismo el SARS CoV 2 se une a las células a través de la proteína S del virus con el receptor de superficie celular ACE2 (receptor de la enzima convertidora de la angiotensina 2) presente en el individuo. Estos receptores se encuentran distribuidos en casi todos los tejidos como pulmón (células alveolares tipo 2), corazón, riñón, estomago, intestino y su expresión regula el tropismo del virus así como su patogenia (Dabanch, 2021). El virus mediante la subunidad S1 se une al ACE2 y el S2 permite la unión con la membrana de la célula, una vez dentro de la célula el ARN del virus actúa como un ARN mensajero del organismo permitiendo la síntesis de proteínas virales (N, S, M, E) en el aparato de Golgi para luego ser ensambladas a la nucleocapside creando millones de réplicas virales e infectando a las demás células (Manrique et al., 2020).

**2.1.1.5. Cuadro clínico.** La progresión de la infección por SARS CoV 2 varía ampliamente, desde una infección asintomática hasta casos graves de neumonía y muerte, los casos asintomáticos son comunes en niños y adultos jóvenes, mientras que las formas más graves son comunes en los ancianos y aquellos con las enfermedades crónicas como presión arterial alta, diabetes, enfermedad pulmonar, enfermedad cardiovascular, etc. Los síntomas comunes incluyen fiebre, tos, fatiga y dolores musculares. La disnea varió desde el día dos de la infección hasta el día 17, asociándose con consecuencias más graves. También pueden ocurrir síntomas gastrointestinales, diarrea, náuseas y vómitos, que están asociados con niveles más altos de virus detectados en las heces, y es común la pérdida del olfato y el gusto. Casos más graves se reportan como neumonía, dificultad respiratoria aguda, miocarditis, daño renal y trastornos de la coagulación de la sangre. (Díaz & Toro, 2020).

Cuando se produce el contagio, el virus infecta la mucosa del tracto respiratorio superior, extendiéndose hacia los pulmones, donde el virus pasa a la sangre, infectando los órganos que expresen el receptor al virus como el corazón, tracto gastrointestinal, riñón, conllevando a casos de daño cardíaco, diarrea y falla renal. En una fase inicial del contagio el virus usa la mucosa respiratoria para su replicación, presentándose síntomas comunes como tos, dolor de garganta, fiebre en una segunda fase, la infección llega a los pulmones presentándose en casos graves con neumonía, taquipnea e hipoxia. A partir de esta fase el individuo puede evolucionar favorablemente la infección eliminando el virus con desaparición de síntomas, o puede entrar a una tercera fase donde el enfermo requiere respiración asistida y un cuadro inflamatorio sistémico pudiendo llegar a un choque séptico e incluso la muerte (Ruiz et al., 2020).

Un estado que se identificado en los casos graves es la tormenta de citoquinas, que es un estado de hiperinflamación producto de una inadecuada estimulación inmune debido a que el paciente es incapaz de distinguir los antígenos del virus. Esta alteración se produce a nivel del sistema inmune innato con la intervención de la Interleucina 1 que es fundamental en patología (Accinelli et al., 2020).

**2.1.1.6. Respuesta inmune.** La respuesta inmune innata tiene lugar en el tejido que el virus ha invadido, en el epitelio respiratorio, el virus SARS CoV2 se une al receptor en la superficie de las células epiteliales ACE2, luego retira la entrada a la célula, donde es identificado por los receptores PAMPS (patrones moleculares asociados a patógenos), incluidos los receptores tipo Toll (TLR) como TLR3, TLR7 y TLR 8, que se estimulan y activan al entrar en contacto con el ARN viral. Esta unión induce la liberación de citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF), la interleucina 6 y los interferones de tipo inflamatorio, que inducen señales de alarma a las células vecinas, activando el endotelio para reclutar células del sistema inmunitario

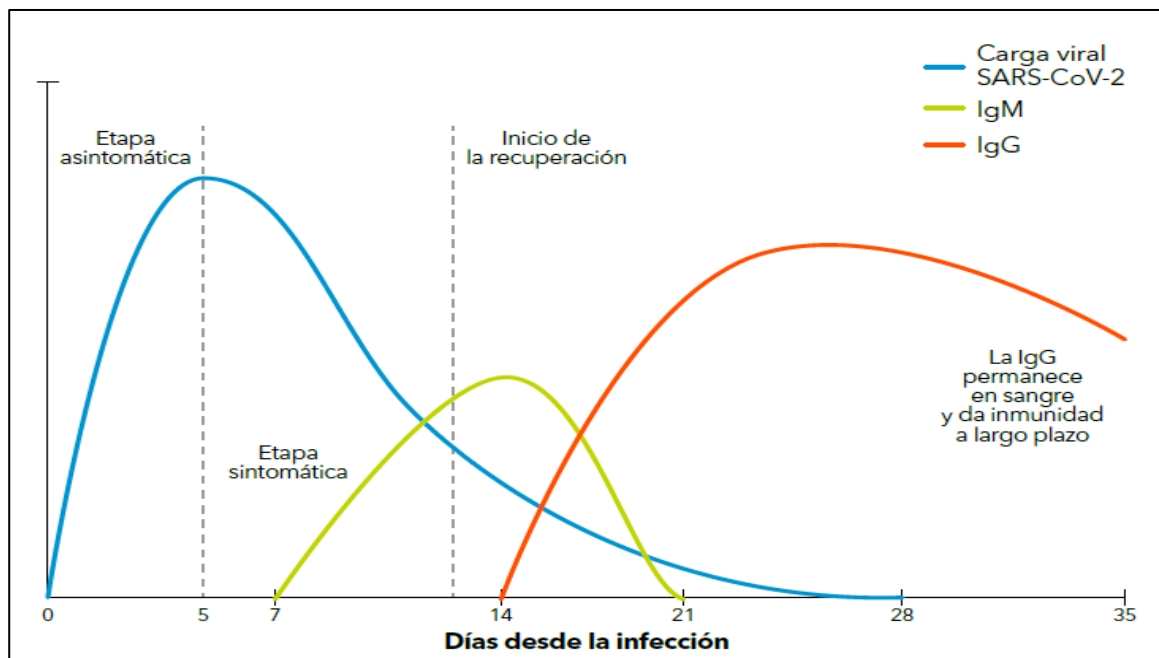
adaptativo. El interferón tipo 1 inhibe la síntesis de proteínas virales, activa la degradación del ARN viral, inhibe la expresión génica y la formación de viriones. Todos estos mecanismos inducen modificaciones en la microcirculación local, activan las células endoteliales y facilitan la liberación de células del sistema inmunitario como las células NK, los monocitos, los linfocitos y las células dendríticas, promoviendo la producción de muchas citocinas. (Espinosa, 2020).

La respuesta inmune adquirida frente al SARS CoV2 se produce principal por la acción de las defensas inmunológicas y los linfocitos T CD8+ (junto con la acción de los linfocitos TCD4+). La activación de los linfocitos B y la generación de anticuerpos es un proceso relevante en el manejo de la infección (De León et al., 2020). Los linfocitos T CD4+ inducen la generación de anticuerpos que son específicos contra el virus, los linfocitos T CD8+ pueden eliminar células infectadas al ser citotóxicos, representando aproximadamente el 80% del total de células inflamatorias a nivel pulmonar de pacientes con infección por SARS CoV 2 (Pérez et al., 2020).

El sistema inmune humoral cumple un papel importante para la protección contra posibles infecciones, particularmente en la producción de anticuerpos. El microambiente de citoquinas promueve la respuesta de las células T CD4 para activar las células B productoras de anticuerpos y las células T CD8 para eliminar las células infectadas. En una infección reciente, se indujeron anticuerpos tipo IgM para activar clásicamente el complemento, opsonizan células infectadas e inducir inmunocomplejos IgM-SARS-CoV2, mientras que IgG se produce en una etapa posterior, creando memoria inmunológica, evitando la viremia y brinda protección a largo plazo, la producción de IgA en la mucosa evita que el virus se adhiera a su receptor ACE durante la exposición repetida al virus (Figura 2) (Pastrian, 2020).

**Figura 2**

*Producción de anticuerpos en la infección por SARS CoV 2.*

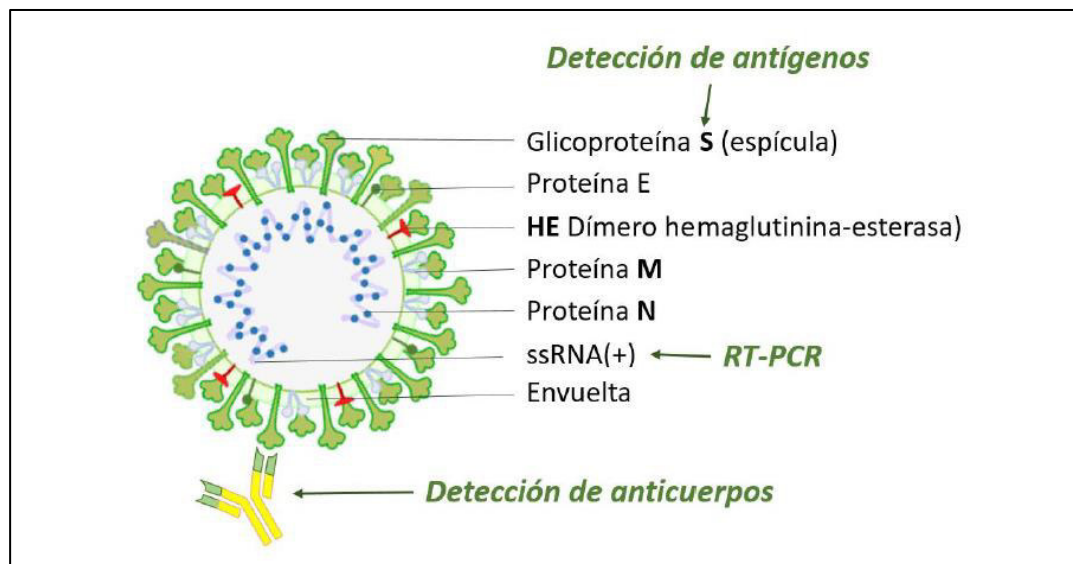


*Nota.* Fuente obtenida, Díaz & Toro, 2020.

**2.1.1.7. Diagnóstico.** La identificación temprana de la infección y el diagnóstico preciso es importante para evitar la transmisión y otorgar de forma oportuna un tratamiento eficaz contra la infección por el virus del SARS CoV 2. Las pruebas para el diagnóstico del COVID-19 son importantes para monitorizar el virus, reconocer su epidemiología, comprender el manejo de casos y controlar la transmisión, las principales pruebas basadas en la identificación del SARS CoV 2 pueden reconocer distintas partes del virus in vitro de forma directa o indirecta (figura 3) (González et al., 2020).

### Figura 3

#### Marcadores en la identificación del virus del SARS CoV 2



Nota. Fuente obtenida, García, 2020.

La técnica de amplificación de ácidos nucleicos (RT-PCR) es la prueba diagnóstica estándar para la identificación de la infección por SARS CoV 2, su fundamento se basa en la identificación de secuencias de ARN específicas del virus por métodos de amplificación de ácidos nucleicos por medio de la reacción en cadena de polimerasa, las limitaciones que presenta esta prueba son los tiempos prolongados para realizar el análisis, la necesidad de laboratorios especializados, equipos complejos y personal altamente capacitado para su proceso (Pizarro, 2020).

Las pruebas rápidas basadas en la identificación de antígenos de SARS CoV 2, identifican estructura del virus como la proteína S y la proteína N que se encuentran al inicio de la infección a partir de secreciones nasofaríngeas. La mayoría de las pruebas son ensayos de flujo lateral, cuya ventaja es que el resultado se obtienen en un corto tiempo (15 a 30 min), pero a diferencia de las pruebas moleculares, no se amplía el material genético, siendo estas pruebas menos sensibles, otra

desventaja es que se pueden producir resultados falsamente positivos al reconocer antígenos de otros virus diferentes al SARS CoV 2, como otros coronavirus (Organización Mundial de la Salud, 2020).

Las pruebas que detectan anticuerpos contra el SARS CoV 2 consiste en identificar anticuerpos en el suero del paciente. Entre ellos el anticuerpo Ig M que aparece a partir del 5 al 7 día posterior del inicio de síntomas, alcanzando el pico aproximadamente en el día 14, la Ig G aparece desde los 14 días de evolución de la enfermedad. Las presentaciones por este método son las pruebas inmunocromatográficas, permiten obtener resultados entre 10 a 30 min, permitiendo identificar la presencia o ausencia de anticuerpos en sangre de forma cualitativa, no detectan cantidad de anticuerpos ni tampoco si tienen acción de protección de la enfermedad. Otra presentación son los ELISA (inmuno absorción ligado a enzimas), CLIA (quimio luminiscencia) y ECLIA (electroquimioluminiscencia), procedimientos automatizados con tiempos de respuesta de 1-5 horas, entrega de resultados de anticuerpos de forma cuantitativa. Otro método es la determinación de anticuerpos neutralizantes, disponible solo en laboratorios especializados o de investigación, con tiempo de respuesta de 3 a 5 días, determina la presencia de anticuerpos que puedan inhibir el desarrollo del virus en cultivo viral (Pizarro, 2020).

Los ensayos serológicos que determinan anticuerpos contra a la infección por SARS CoV 2 son usados en estudios de serovigilancia brindando información para estudios de brotes en curso, evaluando retrospectivamente la tasa de ataque o el tamaño del brote. Debido a que el SARS CoV 2 es un nuevo patógeno, aún no está completamente claro la respuesta inmunitaria que presente. Estas pruebas no deben utilizarse por sí solas como medio de diagnóstico y las interpretaciones deben realizarse por expertos y dependen de varios factores como inicio de enfermedad,

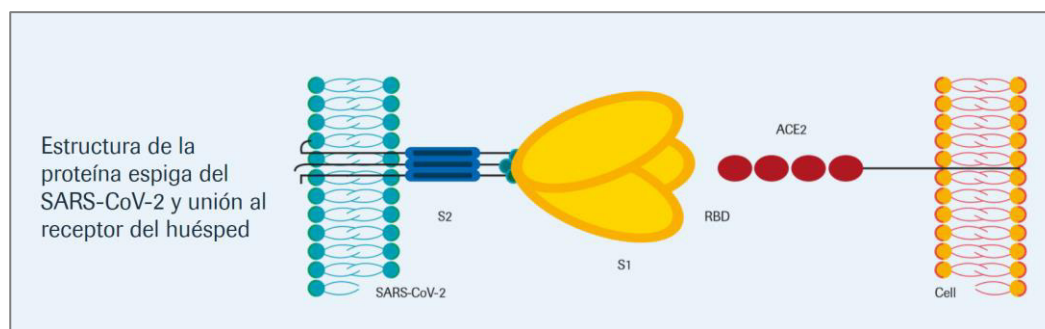
morbilidad, epidemiología, prevalencia del entorno, tipo de análisis realizada, método de validación y la confiabilidad de los resultados (Organización Mundial de la Salud, 2020).

### 2.1.2. Elecsys Anti-SARS-CoV-2S

**2.1.2.1. Importancia.** Inmunoensayo por el método de electro quimioluminiscencia usado para la determinación cuantitativa de anticuerpos (incluidos IgG) específicos del dominio de unión al receptor de la proteína S (spike) del SARS CoV 2 en suero y plasma humano. Actualmente se han detectado anticuerpos que son específicos contra el SARS-CoV-2 que presentan alta capacidad neutralizante, especialmente contra el RBD. La competición de los anticuerpos en la unión del RBD a la ACE2 se ha establecido como una correlación fiable para la valoración de la presencia de anticuerpos neutralizantes (figura 4).

#### Figura 4

*Unión del virus SARS CoV2 con receptor celular*



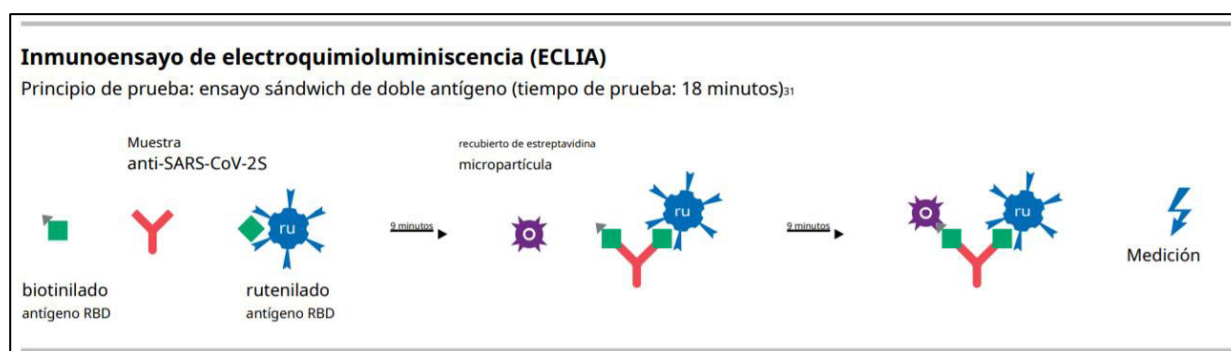
*Nota.* Fuente obtenida, (Roche Diagnóstica, 2021).

La prueba Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S utiliza una proteína recombinante que representa el RBD del antígeno S del virus, formando un sándwich de doble antígeno para cuantificar anticuerpos anti-SARS-CoV-2 de alta afinidad (Figura 5). La cuantificación de la respuesta humoral puede ayudar a determinar los títulos de anticuerpos específicos, así como a monitorear

longitudinalmente la dinámica de la respuesta humoral en pacientes individuales. Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S muestra un buen desempeño comparándose con pruebas de neutralización directa y alternativa (Roche Diagnóstica, 2021).

## Figura 5

*Principio de la prueba Elecsys Anti SARS CoV 2S (Roche Diagnóstica, 2021).*



*Nota.* Fuente obtenida, (Roche Diagnóstica, 2021).

### 2.1.3. Analizador inmunológico Cobas e 411 para pruebas de inmunoensayo

El analizador cobas e 411 es un instrumento totalmente automatizado que utiliza tecnología patentada de electroquimioluminiscencia (ECLIA) para inmunoensayos. Está diseñado para el análisis cuantitativo y cualitativo in vitro en una amplia gama de aplicaciones (incluyendo anemia, marcadores óseos, cardíacos y de cáncer, reanimación, fertilidad/hormonas, atención materna y enfermedades infecciosas) (Roche Diagnóstica, 2022).

### 2.1.4. Verificación en los procedimientos de análisis de laboratorio

Todo laboratorio debe asegurarse de que pueda usar los procesos analíticos validados por el fabricante, antes de su uso y en sus propias condiciones de trabajo (equipo, equipo, calibración, analistas, condiciones ambientales, etc.). esta verificación debe generar evidencia objetiva que confirma la aplicación correcta. La verificaciones también deben realizarse cada vez que en un

proceso de análisis específico, hay un cambio importante (cambio de equipo o los cambios básicos en el mantenimiento que afecten directamente en la medición (Instituto Nacional Calidad, 2020).

La CLSI (Clinical Laboratory Standards Institute) recomienda que previo al uso de un nuevo equipo o método en el diagnóstico in vitro, los laboratorios deben evaluar y verificar su aceptabilidad.

La CLIA (Clinical Laboratory Improvement) indica que "el laboratorio debe verificar las especificaciones de desempeño del fabricante, dadas en el inserto del reactivo para cada prueba nueva antes de emitir los resultados de los estudios de los pacientes".

En la Norma Técnica Peruana NTP/ISO 15189:2014 menciona en el requisito técnico 5.3.2 para los laboratorios: "El equipo debe haber demostrado (durante su instalación y utilización ordinaria) que es capaz de alcanzar las prestaciones precisas y debe cumplir las especificaciones pertinentes a los análisis correspondientes".

#### ***2.1.5. Sensibilidad y especificidad diagnóstica***

La validación y/o verificación de la sensibilidad y especificidad diagnóstica, se da en función a las especificaciones de desempeño declaradas por el fabricante y/o las especificaciones de calidad analítica adoptada por el laboratorio.

La sensibilidad es el porcentaje de sujetos con la condición objetivo (determinada por el criterio de exactitud diagnóstica) cuyos valores de análisis son positivos. Es decir, cuando es conocida la existencia de la enfermedad mediante muestras de pacientes confirmadas como positivos a través de un método de referencia y con diagnóstico clínico de presencia de enfermedad.

En situaciones regulares procesar como mínimo 16 muestras con diagnóstico clínico confirmado de presencia de enfermedad (para asegurar al menos un 80,0% de Intervalo de Confianza Inferior al 95%). Para sistemas en el Punto de Atención del Cliente o en situaciones de emergencia procesar como mínimo 2 muestras con diagnóstico clínico confirmado de presencia de enfermedad en duplicado en 2 días distintos por 2 operadores distintos.

$$\text{Cálculo de la sensibilidad diagnóstica} = 100 \times (\text{VP}/(\text{VP}+\text{FN}))$$

VP: Total de muestras Verdaderos Positivos

FN: Total de Muestras Falsos Negativos

**Tabla 2**

*Cálculo de sensibilidad y especificidad*

<b>Prueba en evaluación</b>	<b>Con condición de enfermedad</b>	<b>Sin condición de enfermedad</b>	<b>Total</b>
Positiva	Verdadero positivo (VP)	Falso positivo (FP)	VP + FP
Negativa	Falso negativo (FN)	Verdadero negativo (VN)	FN + VN
Total	VP + FN	FP + VN	N

*Nota.* Elaboración en base a trabajo de campo.

La especificidad es el porcentaje de sujetos sin la condición objetivo (determinada por el criterio de exactitud diagnóstica) cuyos valores de análisis son negativos. Es decir, cuando es conocida la ausencia de la enfermedad mediante muestras de pacientes con resultados negativos y con diagnóstico clínico de ausencia de enfermedad.

En situaciones regulares procesar como mínimo 16 muestras con diagnóstico clínico confirmado de ausencia de enfermedad (para asegurar al menos un 80,0% de Intervalo de Confianza Inferior al 95%). Para sistemas en el Punto de Atención del Cliente o en situaciones de

emergencia procesar como mínimo 2 muestras con diagnóstico clínico confirmado de ausencia de enfermedad en duplicado en 2 días distintos por 2 operadores distintos (Instituto Nacional Calidad, 2020).

Cálculo de la especificidad diagnóstica =  $100 \times (VN / (FP + VN))$

VN: Total de muestras Verdaderos Negativos

FP: Total de muestras Falsos Positivos

En caso de que el fabricante no declare el IC es responsabilidad del laboratorio hallar el intervalo de confianza para la sensibilidad y especificad en base a las recomendaciones dadas por la guía del CLSI EP12-A2.

*IC para Sensibilidad al 95% confianza:*

- Límite Inferior del IC =  $(100 \times \frac{A - B}{C})$
- Límite Superior del IC =  $(100 \times \frac{A + B}{C})$
- $A = 2 \times VP + 3.84$
- $B = 1.96 \times \sqrt{3.84 + 4 \times \frac{VP \times FN}{VP + FN}}$
- $C = 2 \times (VP + FN) + 7.68$
- VP: Total de Verdaderos Positivos; FN: Total de Falsos Negativos.

*IC para Especificidad al 95% confianza:*

- Límite Inferior del IC =  $(100 \times \frac{D - E}{F})$
- Límite Superior del IC =  $(100 \times \frac{D + E}{F})$
- $D = 2 \times VN + 3.84$

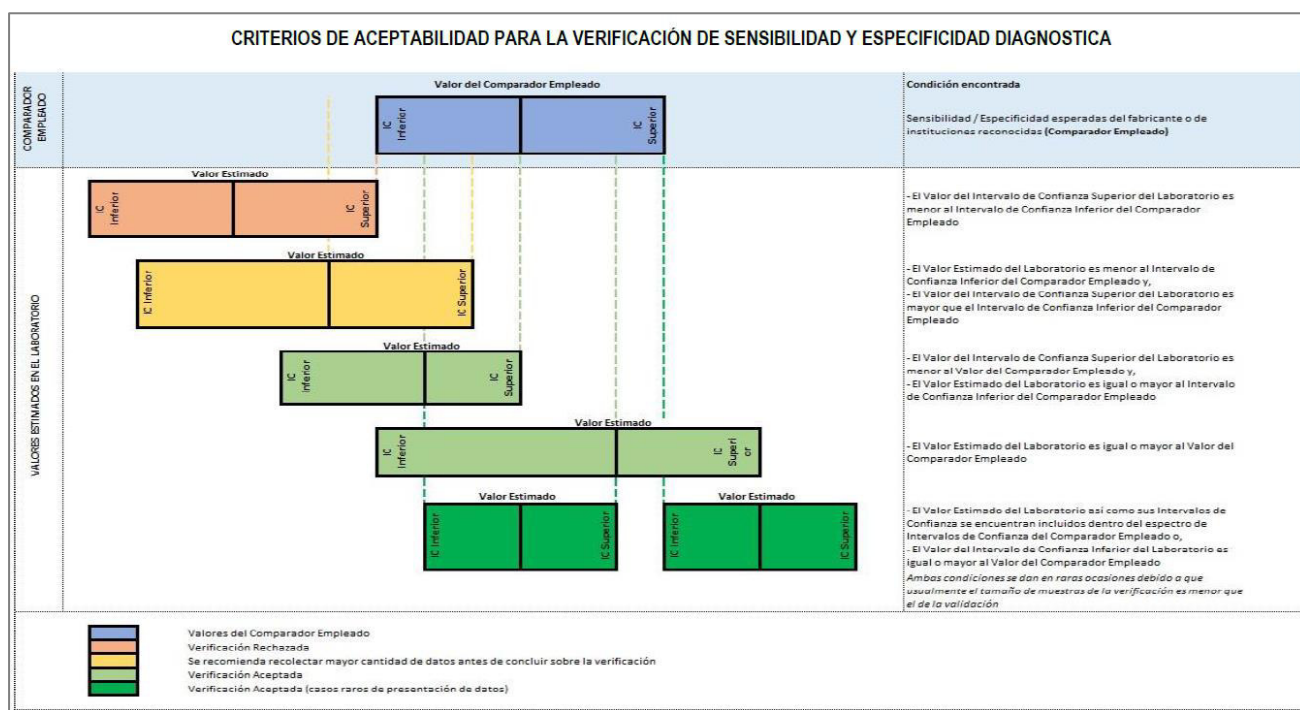
- $E = 1.96 \times \sqrt{3.84 + 4 \times \frac{VN \times FP}{VN + FP}}$
- $F = 2 \times (VN + FP) + 7.68$
- VN: Total de Verdaderos Negativos; FP: Total de Falsos Positivos

**2.1.6. Criterios de aceptabilidad para la verificación de sensibilidad y especificidad**

El laboratorio debe tomar como referencia el valor brindado por el fabricante, considerando la especificación dada y el intervalo de confianza (figura 6).

**Figura 6**

*Criterios de aceptabilidad para la verificación*



Nota. Fuente obtenida, (Instituto Nacional Calidad, 2020).

### III. MÉTODO

#### 3.1 Tipo de investigación

Estudio de tipo descriptivo, observacional, retrospectivo de corte transversal.

#### 3.2 Ámbito temporal y espacial

Para el estudio se usaron los datos de la verificación de métodos cualitativos de la prueba Elecsys Anti SARS CoV 2 S realizado entre los meses de junio a julio del 2021, en el área de inmunología del laboratorio clínico Precisa de la Clínica SANNA El Golf.

#### 3.3 Variables

**Tabla 3**

*Operacionalización de variables*

VARIABLE	DIMENSIONES	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADORES	INSTRUMENTO DE MEDICIÓN
Desempeño analítico de la prueba Elecsys Anti SARS CoV 2 S	Sensibilidad diagnóstica	Proporción de resultados positivos del total de muestras que si tienen la condición de interés (COVID 19)	Cuantitativo	Razón	Sensibilidad %	Estadístico
	Especificidad diagnóstica	Proporción de resultados negativos del total de pacientes que no tienen la condición de interés (COVID 19)	Cuantitativo	Razón	Especificidad %	Estadístico
Serología para SARS CoV2	Anticuerpos anti SARS-CoV-2	Reactividad del suero al inmunoensayo Elecsys Anti SARS-CoV-2 S	Cualitativa	Nominal	Reactivo No reactivo	Test electroquimioluminiscencia

*Nota.* Elaboración en base a trabajo de campo.

### **3.4 Población y muestra**

#### ***3.4.1. Población***

El estudio está conformado por muestras de suero a partir de la seroteca del laboratorio clínico Precisa de la clínica SANNA de las sedes el Golf y San Borja entre los meses de junio y julio del 2021.

#### ***3.4.2. Muestra***

Está conformada por 100 sueros con diagnóstico clínico positivo para SARS CoV 2. Las muestras cuentan con el criterio de exactitud diagnóstica confirmadas por RT-PCR positivas para COVID 19, separadas en dos grupos, 38 sueros de pacientes con 1 a 13 días posterior a confirmación por RT-PCR y 62 sueros de pacientes con 14 días a más, posterior a confirmación por RT-PCR) y 25 sueros de pacientes con diagnóstico clínico negativo para SARS CoV 2 con serología negativa (por el método de electro quimioluminiscencia) y ausencia de vacuna. El muestreo se elaboró bajo los lineamientos descritos por la Directriz para la validación y verificación de los procedimientos de análisis cualitativos en los laboratorios clínicos” elaborados por la INACAL en base al protocolo EP 12-A2 de la CLSI (Clinical & Laboratory Standards Institute).

### **3.5 Instrumentos**

Para el estudio se realizó observación y análisis de los resultados obtenidos del protocolo de verificación del desempeño de la prueba cualitativa y el instrumento es la ficha para la recolección de datos (anexo A y B).

### **3.6 Procedimientos**

Para realizar el estudio se solicitaron los permisos pertinentes al área de dirección médica del laboratorio clínico Precisa, para la adquisición y manipulación de la información proveniente

de la verificación del desempeño de la prueba Elecsys Anti SARS CoV 2S en el analizador inmunológico automatizado Cobas e 411 del área de inmunología.

Se solicitaron la documentación para evidenciar la investigación, inserto de reactivo, del calibrador, del control, las señales de calibración, el registro de controles internos durante el procesamiento de las muestras, registros de mantenimientos, entre otros.

La sensibilidad se evaluó a partir de los resultados de 100 sueros los cuales fueron divididos en 2 grupos: 38 muestras con diagnóstico positivo para SARS CoV2 confirmado por RT-PCR obtenidas con 1 a 13 días posterior confirmación y 62 muestras con diagnóstico positivo confirmado por RT-PCR obtenidas entre 14 días a más posterior a confirmación.

La especificidad se evaluó a partir de los resultados de los 25 sueros procesados las cuales cuentan con diagnóstico clínico de ausencia de infección por COVID 19, con serología negativa por el método de electroquimioluminiscencia, así como ausencia de proceso de vacunación.

### **3.7 Análisis de datos**

En el análisis de datos se usó la información recolectada de la hoja de trabajo, así como el registro en Excel. La evaluación de la sensibilidad, especificidad y cálculo de intervalo de confianza se realizó a partir de los lineamientos establecidos en la Directriz para la validación y verificación de los procedimientos de análisis cualitativos en los laboratorios clínicos establecidos por la INACAL.

### **3.8 Consideraciones éticas**

Para la realización del presente estudio se solicitarán los permisos pertinentes para la obtención de los resultados del procesamiento de las muestras para la verificación del desempeño de la prueba Elecsys Anti SARS CoV 2 S en el equipo inmunológico Cobas e 411.

No se hizo uso de un consentimiento informado, debido a que las muestras que se usaron para evaluar la sensibilidad y especificidad se obtuvieron a partir de la seroteca del área de inmunología del laboratorio clínico Precisa.

## IV. RESULTADOS

### 4.1 Verificación de la sensibilidad diagnóstica

La verificación de la sensibilidad diagnóstica de la prueba Elecsys Anti SARS CoV 2S en la detección de anticuerpos (incluidos IgG) específicos para el dominio de unión al receptor de la proteína S del SARS CoV 2, se realizó según lo descrito en la directriz para la validación y verificación de los procedimientos de análisis cualitativos en los laboratorios clínicos elaborado por la INACAL.

Se procesaron 100 sueros de pacientes obtenidos de la seroteca del laboratorio Precisa El Golf, que presentaban diagnóstico clínico positivo para COVID 19 confirmado por RT-PCR. Los sueros se fueron separados en 2 grupos: un grupo conformado por 38 sueros de pacientes que fueron obtenidos entre los días 1 a 13 después de su confirmación por RT-PCR positivo (tabla 4), el segundo grupo estuvo conformado por 62 sueros que se obtuvieron después de los 13 días posterior a la confirmación por RT-PCR positivo (tabla 5).

**Tabla 4**

*Resultados de Elecsys Anti SARS CoV 2S en sueros con 1 a 13 días post RT-PCR.*

<b>Muestra</b>	<b>Resultado RT-PCR COVID 19</b>	<b>Resultado Elecsys Anti SARS CoV 2S (U/mL)</b>	<b>Interpretación</b>
1	POSITIVO	3.53	REACTIVO
2	POSITIVO	>250	REACTIVO
3	POSITIVO	>250	REACTIVO
4	POSITIVO	< 0.4	NO REACTIVO
5	POSITIVO	80.21	REACTIVO
6	POSITIVO	>250	REACTIVO
7	POSITIVO	>250	REACTIVO
8	POSITIVO	>250	REACTIVO
9	POSITIVO	9.32	REACTIVO
10	POSITIVO	0.65	NO REACTIVO
11	POSITIVO	< 0.4	NO REACTIVO
12	POSITIVO	>250	REACTIVO
13	POSITIVO	>250	REACTIVO
14	POSITIVO	>250	REACTIVO
15	POSITIVO	128.2	REACTIVO
16	POSITIVO	248.3	REACTIVO
17	POSITIVO	81.33	REACTIVO
18	POSITIVO	>250	REACTIVO
19	POSITIVO	41.63	REACTIVO
20	POSITIVO	< 0.4	NO REACTIVO
21	POSITIVO	47.64	REACTIVO
22	POSITIVO	< 0.4	NO REACTIVO
23	POSITIVO	> 250	REACTIVO
24	POSITIVO	> 250	REACTIVO
25	POSITIVO	230.1	REACTIVO
26	POSITIVO	3.03	REACTIVO
27	POSITIVO	0.795	REACTIVO
28	POSITIVO	> 250	REACTIVO
29	POSITIVO	> 250	REACTIVO
30	POSITIVO	208.2	REACTIVO
31	POSITIVO	> 250	REACTIVO
32	POSITIVO	1.49	REACTIVO
33	POSITIVO	> 250	REACTIVO
34	POSITIVO	42.29	REACTIVO
35	POSITIVO	< 0.4	NO REACTIVO
36	POSITIVO	> 250	REACTIVO
37	POSITIVO	3.66	REACTIVO
38	POSITIVO	21.96	REACTIVO

Interpretación de resultados Elecsys Anti SARS CoV 2S:  
 Resultado < 0.8 U/mL NO REACTIVO para anti SARS CoV 2S  
 Resultado ≥ 0.80 U/mL REACTIVO para anti SARS CoV 2S

*Nota.* Elaboración en base a trabajo de campo.

**Tabla 5**

*Resultados de Elecsys Anti SARS CoV 2S en sueros con  $\geq 14$  días post RT-PCR*

<b>Muestra</b>	<b>Resultado RT-PCR Covid 19</b>	<b>Resultado Elecsys Anti SARS CoV 2S (U/mL)</b>	<b>Interpretación</b>
1	POSITIVO	>250	REACTIVO
2	POSITIVO	141.7	REACTIVO
3	POSITIVO	>250	REACTIVO
4	POSITIVO	>250	REACTIVO
5	POSITIVO	>250	REACTIVO
6	POSITIVO	175.5	REACTIVO
7	POSITIVO	>250	REACTIVO
8	POSITIVO	>250	REACTIVO
9	POSITIVO	>250	REACTIVO
10	POSITIVO	>250	REACTIVO
11	POSITIVO	>250	REACTIVO
12	POSITIVO	>250	REACTIVO
13	POSITIVO	>250	REACTIVO
14	POSITIVO	>250	REACTIVO
15	POSITIVO	>250	REACTIVO
16	POSITIVO	>250	REACTIVO
17	POSITIVO	11.44	REACTIVO
18	POSITIVO	24.29	REACTIVO
19	POSITIVO	>250	REACTIVO
20	POSITIVO	104.7	REACTIVO
21	POSITIVO	22.11	REACTIVO
22	POSITIVO	>250	REACTIVO
23	POSITIVO	83.64	REACTIVO
24	POSITIVO	>250	REACTIVO
25	POSITIVO	>250	REACTIVO
26	POSITIVO	>250	REACTIVO
27	POSITIVO	>250	REACTIVO
28	POSITIVO	>250	REACTIVO
29	POSITIVO	51.58	REACTIVO
30	POSITIVO	>250	REACTIVO
31	POSITIVO	188.2	REACTIVO
32	POSITIVO	>250	REACTIVO
33	POSITIVO	>250	REACTIVO
34	POSITIVO	>250	REACTIVO
35	POSITIVO	9.67	REACTIVO
36	POSITIVO	< 0.4	NO REACTIVO
37	POSITIVO	>250	REACTIVO
38	POSITIVO	>250	REACTIVO
39	POSITIVO	>250	REACTIVO
40	POSITIVO	>250	REACTIVO
41	POSITIVO	>250	REACTIVO
42	POSITIVO	>250	REACTIVO
43	POSITIVO	>250	REACTIVO
44	POSITIVO	628.5	REACTIVO
45	POSITIVO	775.5	REACTIVO
46	POSITIVO	371.3	REACTIVO
47	POSITIVO	304.2	REACTIVO

48	POSITIVO	> 250	REACTIVO
49	POSITIVO	> 250	REACTIVO
50	POSITIVO	> 250	REACTIVO
51	POSITIVO	137.3	REACTIVO
52	POSITIVO	> 250	REACTIVO
53	POSITIVO	109.8	REACTIVO
54	POSITIVO	109.7	REACTIVO
55	POSITIVO	>250	REACTIVO
56	POSITIVO	>250	REACTIVO
57	POSITIVO	>250	REACTIVO
58	POSITIVO	>250	REACTIVO
59	POSITIVO	>250	REACTIVO
60	POSITIVO	1.14	REACTIVO
61	POSITIVO	>250	REACTIVO
62	POSITIVO	>250	REACTIVO

---

Interpretación de resultados Elecsys Anti SARS CoV 2S:  
Resultado < 0.8 U/mL NO REACTIVO para anti SARS CoV 2S  
Resultado ≥ 0.80 U/mL REACTIVO para anti SARS CoV 2S

---

*Nota.* Elaboración en base a trabajo de campo.

#### **4.1.1 Sensibilidad declarada por el fabricante**

Para el ensayo Elecsys Anti SARS CoV 2S, el fabricante en su inserto de reactivo declara, que la sensibilidad fue validada usando analizando muestras de pacientes con síntomas por infección de SARS CoV 2S confirmada por RT-PCR.

Analizaron 183 sueros de pacientes que se recolectaron de 1 a 13 días posterior a confirmación por RT-PCR, obteniendo una sensibilidad de 86.1 % con un intervalo de confianza al 95% de 80.3% a 90.7%.

El fabricante también declara que analizaron 1423 sueros de pacientes que se muestrearon de 14 días a más tras el diagnóstico por RT-PCR, obteniendo una sensibilidad de 98.8 % con un intervalo de confianza al 95% de 98.1% a 99.3%, información detallada en la tabla 6.

**Tabla 6***Especificaciones para sensibilidad declarado por el fabricante*

<b>Días de muestreo post confirmación por RT-PCR</b>	<b>Numero de muestras</b>	<b>Sensibilidad</b>	<b>Intervalo de confianza al 95%</b>
1 - 13 días	183	86.10%	80.3 - 90.7%
≥ 14 días	1423	98.80%	98.1 - 99.3%

*Nota:* Elaboración en base al inserto del reactivo.**4.1.2 Verificación de la sensibilidad en sueros de 1 a 13 días post RT-PCR**

Los resultados obtenidos de verificación de sensibilidad en muestras de 1 a 13 días post confirmación por RT-PCR se detallan en la tabla 7.

**Tabla 7***Verificación de la sensibilidad en sueros de 1 a 13 días post RT-PCR*

<b>Elecsys Anti SARS CoV 2S</b>	<b>RT-PCR positivo para COVID 19</b>	<b>RT-PCR negativo para COVID 19</b>	<b>Total</b>
Reactivo	32	0	32
No reactivo	6	25	31
Total	38	25	63

*Nota.* Elaboración en base a trabajo de campo.

Para verificar la sensibilidad que declara el fabricante en sueros obtenidos entre 1 a 13 posterior a confirmación de infección por RT-PCR, se calculó la sensibilidad obtenida en el laboratorio Precisa, así como el intervalo de confianza al 95%.

1) Cálculo de la sensibilidad diagnóstica en muestras con 1 a 13 días post RT-PCR:

- Sensibilidad diagnóstica:  $100 \times (VP / (VP + FN))$
- Sensibilidad diagnóstica:  $100 \times (32 / (32 + 6))$
- Sensibilidad diagnóstica: 84.21%

2) Cálculo de los intervalos de confianza (IC) al 95%:

- Límite Inferior del IC:  $(100 \times ((A - B) / C))$
- Límite Superior del IC:  $(100 \times ((A + B) / C))$
- A:  $2 \times VP + 3.84$
- A:  $2 \times 32 + 3.84$
- A: 67.84
- B:  $1.96 \times \sqrt{3.84 + 4 \times \frac{(VP \times FN)}{(VP + FN)}}$
- B:  $1.96 \times \sqrt{3.84 + 4 \times \frac{(32 \times 6)}{(32 + 6)}}$
- B: 9.61
- C:  $2 \times (VP + FN) + 7.68$
- C:  $2 \times (32 + 6) + 7.68$
- C: 83.68

Límite Inferior del IC:  $(100 \times ((67.84 - 9.61) / 83.68))$ : **69.59 %**

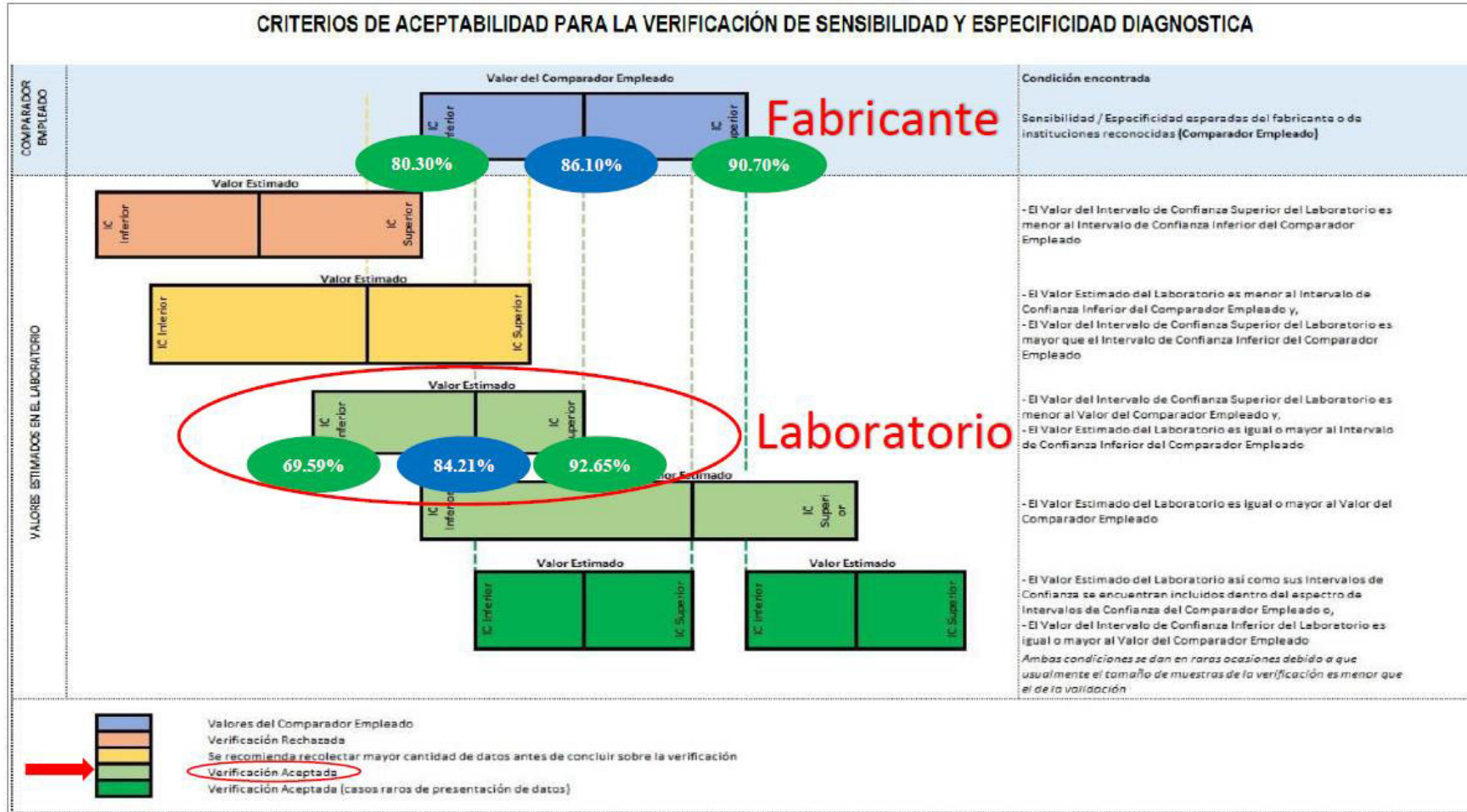
Límite Superior del IC:  $(100 \times ((67.84 + 9.61) / 83.68))$ : **91.93 %**

Se observa que la sensibilidad obtenida en el laboratorio Precisa para sueros de pacientes con 1 a 13 días post confirmación por RT-PCR es de 84.21% con un intervalo de confianza al 95% de 69.59 – 91.93%, a su vez se observa que la sensibilidad obtenida en el laboratorio es mayor al

límite inferior del intervalo de confianza del fabricante para este grupo de pacientes, obteniendo una verificación aceptada para la sensibilidad, figura 7.

Figura 7

Verificación de la sensibilidad en sueros obtenidos de 1 a 13 días posterior a confirmación por RT-PCR



Nota. Elaboración en base a trabajo de campo.

### 4.1.3 Verificación de la sensibilidad en sueros $\geq 14$ días post RT-PCR

Los resultados obtenidos en el estudio para sensibilidad en muestras de  $\geq 14$  días post confirmación por RT-PCR se muestran en la tabla 8.

**Tabla 8**

*Verificación de la sensibilidad en sueros  $\geq 14$  días post RT-PCR*

Elecsys Anti SARS CoV 2S	RT-PCR positivo para COVID 19	RT-PCR negativo para COVID 19	Total
Reactivo	61	0	61
No reactivo	1	25	26
Total	62	25	87

*Nota.* Elaboración en base a trabajo de campo.

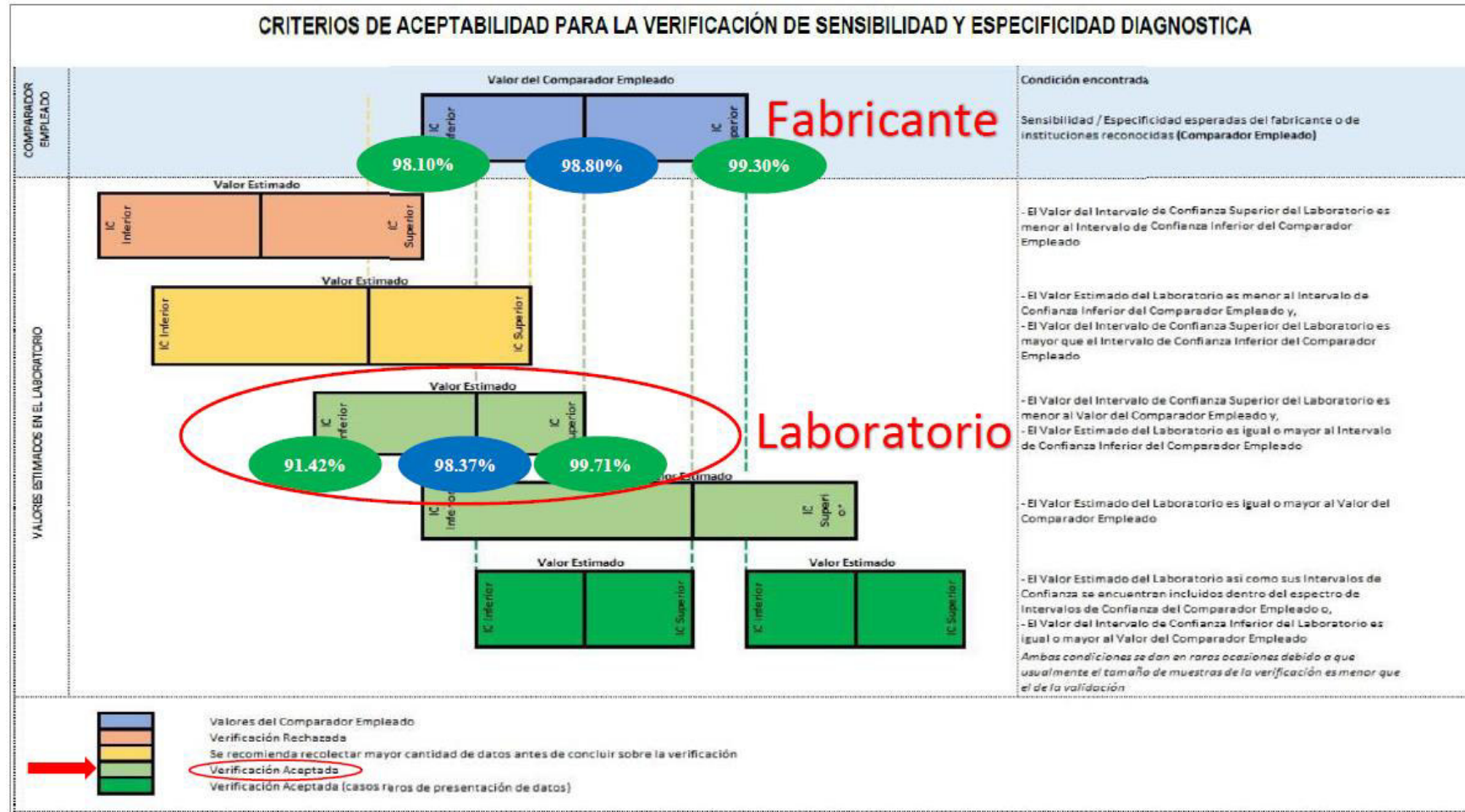
Para verificar la sensibilidad que declara el fabricante, para sueros que son obtenidos  $\geq 14$  días post confirmación de infección por RT-PCR, se calculó la sensibilidad obtenida en el laboratorio Precisa, así como el intervalo de confianza al 95%.

- 1) Cálculo de la sensibilidad diagnóstica en muestras con  $\geq 14$  días post RT-PCR:
  - Sensibilidad diagnóstica: 98.37 %
- 2) Cálculo de los intervalos de confianza (IC) al 95%:
  - Límite Inferior del IC:  $(100 \times ((67.84 - 9.61) / 83.68))$ : 91.42 %
  - Límite Superior del IC:  $(100 \times ((67.84 + 9.61) / 83.68))$ : 99.71 %

Se observa que la sensibilidad obtenida en el laboratorio Precisa para sueros de pacientes con  $\geq 14$  días post confirmación por RT-PCR es de 98.37 % con un intervalo de confianza al 95% de 91.42 – 99.71 %, a su vez se observa que la sensibilidad obtenida en el laboratorio es mayor al límite inferior del intervalo de confianza del fabricante para este grupo de pacientes, obteniendo una verificación aceptada para la sensibilidad, figura 8.

Figura 8

Verificación de la sensibilidad en sueros con  $\geq 14$  días posterior a confirmación por RT-PCR



Nota.

Elaboración en base a trabajo de campo.

## 4.2 Verificación de la especificidad diagnóstica.

La verificación de la especificidad diagnóstica de del ensayo Elecsys Anti SARS CoV 2S se realizó según lo descrito en la directriz para la validación y verificación de los procedimientos de análisis cualitativos en los laboratorios clínicos elaborado por la INACAL.

Se procesaron 25 sueros de pacientes sin vacunas y con resultado no reactivo para anticuerpos anti SARS CoV 2, identificados en el analizador automatizado Cobas e411 del laboratorio Precisa de las sedes San Borja y el Golf mediante la prueba Verificada Elecsys Anti SARS CoV 2 (tabla 9).

**Tabla 9**

*Resultados de Elecsys Anti SARS CoV 2S en sueros no reactivos*

Muestra	Resultado Elecsys	Resultado Elecsys	Resultado Elecsys	Interpretación
	Anti SARS CoV 2 San Borja	Anti SARS CoV 2 El Golf	Anti SARS CoV 2 S (U/mL)	
1	NO REACTIVO	NO REACTIVO	< 0.400	NO REACTIVO
2	NO REACTIVO	NO REACTIVO	< 0.400	NO REACTIVO
3	NO REACTIVO	NO REACTIVO	< 0.400	NO REACTIVO
4	NO REACTIVO	NO REACTIVO	< 0.400	NO REACTIVO
5	NO REACTIVO	NO REACTIVO	< 0.400	NO REACTIVO
6	NO REACTIVO	NO REACTIVO	< 0.400	NO REACTIVO
7	NO REACTIVO	NO REACTIVO	< 0.400	NO REACTIVO
8	NO REACTIVO	NO REACTIVO	< 0.400	NO REACTIVO
9	NO REACTIVO	NO REACTIVO	< 0.400	NO REACTIVO
10	NO REACTIVO	NO REACTIVO	< 0.400	NO REACTIVO
11	NO REACTIVO	NO REACTIVO	< 0.400	NO REACTIVO
12	NO REACTIVO	NO REACTIVO	< 0.400	NO REACTIVO
13	NO REACTIVO	NO REACTIVO	< 0.400	NO REACTIVO
14	NO REACTIVO	NO REACTIVO	< 0.400	NO REACTIVO
15	NO REACTIVO	NO REACTIVO	< 0.400	NO REACTIVO
16	NO REACTIVO	NO REACTIVO	< 0.400	NO REACTIVO
17	NO REACTIVO	NO REACTIVO	< 0.400	NO REACTIVO
18	NO REACTIVO	NO REACTIVO	< 0.400	NO REACTIVO
19	NO REACTIVO	NO REACTIVO	< 0.400	NO REACTIVO
20	NO REACTIVO	NO REACTIVO	< 0.400	NO REACTIVO
21	NO REACTIVO	NO REACTIVO	< 0.400	NO REACTIVO
22	NO REACTIVO	NO REACTIVO	< 0.400	NO REACTIVO
23	NO REACTIVO	NO REACTIVO	< 0.400	NO REACTIVO
24	NO REACTIVO	NO REACTIVO	< 0.400	NO REACTIVO
25	NO REACTIVO	NO REACTIVO	< 0.400	NO REACTIVO

Interpretación de resultados Elecsys Anti SARS CoV 2S:  
 Resultado < 0.8 U/mL NO REACTIVO para anti SARS CoV 2S  
 Resultado ≥ 0.80 U/mL REACTIVO para anti SARS CoV 2S

*Nota.* Elaboración en base a trabajo de campo.

#### 4.2.1 Especificidad declarada por el fabricante

Para el ensayo Elecsys Anti SARS CoV 2S, el fabricante declara que la especificidad fue validada analizando 5991 muestras de pacientes obtenidas antes de octubre del 2019, donde se determinó una muestra falsa positiva, obteniendo una especificidad del 99.98 % con un intervalo de confianza al 95% de 99.91 a 100 %, tabla 10.

**Tabla 10**

*Especificaciones para especificidad declarado por el fabricante*

Cohorte	Numero de muestras	Especificidad	Intervalo de confianza al 95%
Total	5991	99.98 %	99.91 - 100%

*Nota.* Elaboración en base a trabajo de campo.

#### 4.2.2 Verificación de la especificidad

Los resultados obtenidos en el estudio para especificidad se muestran en la tabla 11.

**Tabla 11**

*Verificación de la especificidad en sueros no reactivos*

Elecsys Anti SARS CoV 2S	RT-PCR positivo para COVID 19	RT-PCR negativo para COVID 19	Total
Reactivo	93	0	93
No reactivo	7	25	32
Total	100	25	125

*Nota.* Elaboración en base a trabajo de campo.

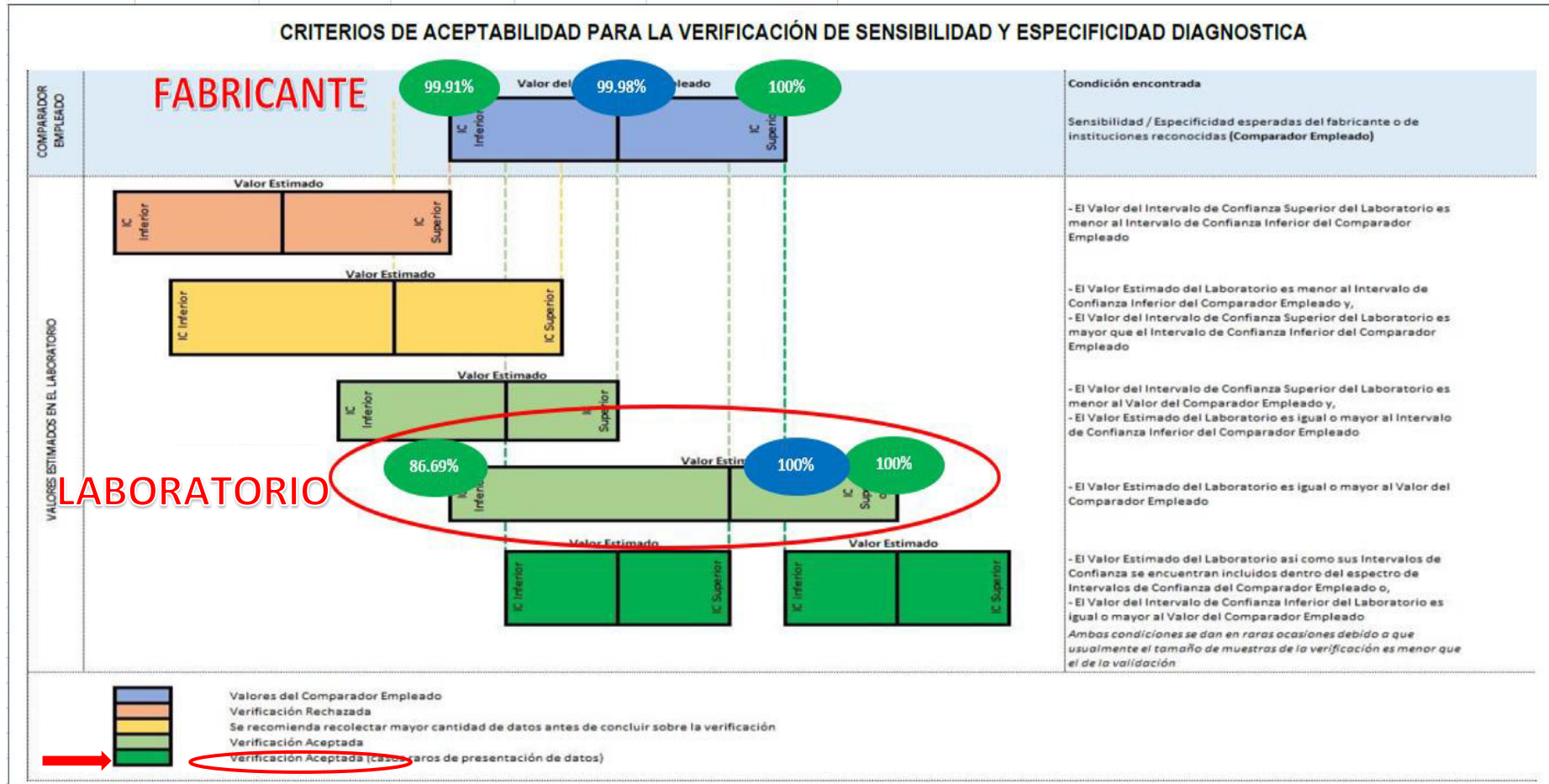
Para verificar la especificidad declarada por el fabricante, se calculó la especificidad obtenida en el laboratorio Precisa, así como el intervalo de confianza al 95%.

- 1) Cálculo de la especificidad diagnóstica
  - Especificidad diagnóstica:  $(VN / (FP+VN)) \times 100$
  - Especificidad diagnóstica =  $(25 / (0 + 25)) \times 100$
  - Especificidad diagnóstica = **100 %**
  
- 2) Cálculo de los intervalos de confianza inferior y superior de la especificad (IC al 95%)
  - D:  $2 \times VN + 3.84$
  - D:  $2 \times 25 + 3.84$
  - D: 53.84
  - E:  $1.96 \times \frac{\sqrt{3.84 + 4 \times (VN \times FP)}}{(VN + FP)}$
  - E:  $1.96 \times \frac{\sqrt{3.84 + 4 \times (25 \times 0)}}{(25 + 0)}$
  - E: 3.84
  - F:  $2 \times (VN+FP) + 7.68$
  - F:  $2 \times (40 + 0) + 7.68$
  - F: 57.68
  - Límite Inferior del IC:  $(100 \times ((53.84 - 3.84) / 57.68))$ : **86.69 %**
  - Límite Superior del IC:  $(100 \times ((53.84 + 3.84) / 57.68))$ : **100%**

Se observa que la especificidad obtenida en el laboratorio Precisa es de 100 % con un intervalo de confianza al 95% de 86.69 – 100%, a su vez se observa que la especificidad obtenida en el laboratorio es mayor a lo obtenido por el fabricante, obteniendo una verificación aceptada para la especificidad, figura 9.

Figura 9

Verificación de la especificidad en sueros no reactivo



Nota. Elaboración en base a trabajo de campo.

## V. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La identificación de la infección por SARS CoV 2 constituye una problemática en salud pública de los distintos países, debido al incremento del número de casos sospechosos (contacto con individuos sospechosos, infecciones asintomáticas) así como el número de individuos que requieren atención hospitalaria conlleva a un aumento en la necesidad de pruebas diagnósticas eficaces para combatir la pandemia. Las pruebas moleculares han demostrado una alta sensibilidad y especificidad para confirmar la infección, pero solo se realiza en laboratorios altamente calificados, con infraestructura y personal idóneo para su desarrollo, sumando a estos inconvenientes se observaba el retraso en la emisión de resultados. Al inicio de la pandemia, se observaban retrasos en la emisión de resultados muchos de ellos por la gran cantidad de nuevos casos, por lo que era necesario el uso de pruebas que ayudaran al diagnóstico del SARS CoV 2 de fácil acceso para todas las instituciones de salud y que permitan identificar tempranamente los casos para realizar un manejo adecuado.

Debido al impacto global que generó la pandemia, existió la necesidad urgente de la creación de nuevas técnicas diagnósticas para su identificación, prevención y control, no obstante, todos los esfuerzos pueden ser ineficaces si el desempeño de estas pruebas no es el adecuado. En la actualidad se han creado y lanzado al mercado una gran cantidad de pruebas que pueden complementar el diagnóstico de la infección, debido a la necesidad urgente, pero existe la preocupación de que estas nuevas pruebas sean confiables y emitan un resultado de calidad sin afectar la seguridad del paciente.

Los laboratorios clínicos deben asegurar el desempeño sus análisis antes de usarlas en los pacientes, y esto debe realizarse bajo las condiciones propia del laboratorio y así poder demostrar un uso correcto de su aplicación según lo establecido por el fabricante, organismos internacionales recomiendan que previo al uso de un nuevo método se debe evaluar su

aceptabilidad y el desempeño de la prueba declarada por el fabricante antes de emitir resultados en los pacientes.

En la actualidad el uso de análisis serológicos que identifican la presencia de anticuerpos cada vez es más frecuente, tanto por la rapidez de sus resultados, así como por el bajo costo, su fácil manejo, la posibilidad de poder distribuirlos a distintas partes, todo esto ha generado gran expectativa sobre la utilidad de la prueba para el control y evitar la propagación del virus. Debido a que existe un riesgo a la presencia de falsos negativo en las pruebas moleculares especialmente en pacientes sin síntomas o ya expuestos al virus, o donde la prueba molecular disminuye presenta una baja sensibilidad, las pruebas serológicas son herramientas que podrían ayudar en el diagnóstico de estos pacientes, aportando información epidemiológica y colaborando en el manejo de la contención del virus.

En el presente estudio realizo la verificación de la sensibilidad y especificidad de la prueba inmunológica Elecsys Anti SARS CoV 2S en el equipo automatizado cobas e411 de la casa comercial Roche, prueba serológica que detecta la presencia de anticuerpos totales mediante la técnica de electro quimioluminiscencia. El estudio de sensibilidad se analizaron muestras de pacientes separadas en 2 grupos, sueros de pacientes obtenidas después de 1 a 13 días y mayor o igual a 14 días posteríos a la confirmación de la infección por RT-PCR para COVID 19, los resultados obtenidos para sensibilidad fue del 84.21% (IC al 95% de 69.59 – 91.93%) para el primer grupo y una sensibilidad del 98.37% (IC al 95% de 91.42 – 99.71 %) para el segundo, la especificidad que se obtuvo fue del 100% (IC al 95% de 86.69 – 100%) demostrando un desempeño aceptable para la sensibilidad y especificidad de la prueba según los establecido por el fabricante y verificado en el laboratorio en las propias condiciones de trabajo, permitiendo su uso adecuado y asegurando el procesamiento y la emisión de resultados.

En el estudio de Higgins et al. (2021) evaluó el inmunoensayo Elecsys Anti SARS CoV 2S en el equipo Cobas e 411, analizando 167 muestras de pacientes RT-PCR positivas y 103 muestras control, concluyeron que el ensayo pudo obtener una sensibilidad del 84% en muestras 15 a 30 días post RT-PCR y una especificidad del 100%, a comparación de nuestro estudio obtuvieron una sensibilidad menor para este grupo de pacientes (98.37%) pero una igual especificidad, demostrando para ambos estudios ser una prueba que cumple con las especificaciones declarada por el fabricante en las propias condiciones del laboratorio.

En el estudio de Schaffner et al. (2020) en Alemania, evaluó el inmunoensayo Elecsys Anti SARS CoV 2S en el analizador Cobas, en su estudio analizo 125 muestras de pacientes con infección por SARS CoV 2 confirmada por RT-PCR y 1159 muestras con diagnóstico clínico de ausencia de enfermedad, el resultado obtenido fue de una sensibilidad de 97.6% y una especificidad del 99.8%, resultados muy similares encontrados en el estudio a pesar de ser distintos equipos para una misma prueba, pero en ambos casos se observan valores aceptables según lo declarado por el fabricante aceptando su verificación.

En el estudio de comparación que realizo Jung et al. (2021) en Corea, evaluó el rendimiento de 3 inmunoensayos cuantitativos que detectan anticuerpos contra la proteína S del SARS CoV 2, a partir de 126 con COVID 19 y 151 sueros pre pandémicos obteniendo para la prueba Elecsys Anti SARS CoV 2S en el analizador cobas e 601 obtuvo una sensibilidad del 96% y una especificidad del 100%, resultados similares encontrados en nuestro estudio a diferencia del analizador usado para la prueba, demostrando que el ensayo presenta un buen rendimiento siendo útiles para ayudar en el diagnóstico, evaluar la respuesta a la vacunación y la evaluación de la inmunidad colectiva.

Según el estudio de Riester et al. (2021) en Suiza, evaluó el desempeño del inmunoensayo Elecsys Anti SARS CoV 2 S en el analizador Cobas e 801, analizaron 827

muestras confirmadas por RT-PCR para SARS CoV 2 y 7880 muestras pre pandémicas, obteniendo una sensibilidad del 97.92% en pacientes con mayor  $\geq 14$  días después de la PCR y una especificidad del 99.95%. Este método obtuvo una sensibilidad levemente menor a nuestro estudio para este grupo de pacientes (98.37% para  $\geq 14$  días post RT-PCR) así como para la especificidad que en nuestro estudio fue del 100%, pero en ambos casos resultados que poseen un rendimiento confiable en varias poblaciones de muestras para la detección de anticuerpos anti S sin importar el equipo usado para la prueba.

Para el estudio de Di Meo et al. (2021) en Canadá, evaluaron 3 inmunoensayos que detectan anticuerpos serológicos de forma cuantitativa contra el virus del SARS CoV 2 en 98 pacientes post administración de una vacuna ARNm. Para el estudio evaluó la prueba Elecsys Anti SARS CoV 2S en el analizador Cobas e 411, observando una sensibilidad del 100% demostrando que la prueba es útil para el monitoreo de la efectividad de la vacunación.

En el estudio realizado por Duggan et al. (2021) en Inglaterra evaluó el ensayo serológico Elecsys Anti SARS CoV 2S en el analizador Cobas e 801, en un total de 1610 muestras con infección por COVID 19 confirmada por RT-PCR y 5991 muestras negativas obtenidas antes de octubre del 2019. El resultado que obtuvo fue una sensibilidad del 97.7% en pacientes con igual o más de 14 días post confirmación por RT-PCR, resultado levemente menor a lo demostrado en el nuestro estudio y una especificidad del 100%, ambos resultados cumplen las especificaciones del fabricante demostrando una alta sensibilidad y especificidad que respaldan su uso como herramienta para identificación de infección por SARS CoV 2.

Este estudio puede ser usado como base para próximos estudios, para esta infección u otras que puedan surgir, a su vez servir como referencia para que los laboratorios puedan verificar sus procedimientos y asegurar la calidad en la emisión de resultados.

## VI. CONCLUSIONES

**6.1** El presente trabajo de investigación evalúa la sensibilidad y la especificidad del ensayo inmunológico Elecsys Anti SARS CoV 2S en el analizador automatizado cobas e411 de la casa comercial Roche, bajo los lineamientos descritos en la “Directriz para la validación y verificación de los procedimientos de análisis cualitativos en los laboratorios clínicos” elaborado por el Instituto nacional de la calidad (INACAL).

**6.2** La prueba Elecsys Anti SARS CoV 2S es un inmunoensayo realizado por el método de electro quimioluminiscencia para la determinación cuantitativa in vitro de anticuerpos (incluido IgG) específicos del dominio de unión al receptor de la proteína S del síndrome respiratorio agudo grave del coronavirus 2.

**6.3** Para evaluar la sensibilidad se emplearon 2 grupos, sueros de pacientes con 1 a 13 días posterior a confirmación por RT-PCR de infección por COVID, obteniendo una sensibilidad del 84.21% con un IC al 95% de 69.59-91.93%, y sueros de pacientes con igual o mayor de 14 días posterior a confirmación, obteniendo una sensibilidad del 98.37% con un IC del 91.42-99.71%.

**6.4** Se evaluó la especificidad obteniendo un valor del 100% con un IC del 86.59-100%, demostrando que es una prueba altamente específica para la identificación de anticuerpos contra el virus del SARS CoV2.

**6.5** Se demuestra que el inmunoensayo Elecsys Anti SARS CoV 2S al igual que en otros estudios y otras diferentes plataformas analíticas, cumplen con el desempeño analítico establecido por el fabricante en las propias condiciones del laboratorio al demostrar una alta sensibilidad y especificidad diagnóstica.

## **VII. RECOMENDACIONES**

**7.1** Se recomienda que todo laboratorio clínico debe evaluar el desempeño analítico de sus procedimientos de análisis y verificar que estas pruebas sean aceptables según lo declarado por el fabricante en las propias condiciones del laboratorio antes de su uso rutinario para así asegurar resultados confiables y de calidad.

**7.2** Se recomienda que para realizar el diagnóstico a la infección por SARS CoV 2, emplear pruebas moleculares, así como también el uso de pruebas serológicas, pues se ha demostrado que pueden existir situaciones donde las pruebas moleculares pierden su efectividad, como en caso de pacientes asintomáticos, con carga viral disminuida, transcurso de días posterior a infección, presencia de falsos negativos entre otros.

**7.3** Se recomienda realizar trabajos similares frente a las distintas nuevas pruebas que puedan surgir utilizando como base el presente estudio.

## VIII. REFERENCIAS

- Accinelli, R. A., Zhang Xu, C. M., Ju Wang, J.-D., Yachachin-Chávez, J. M., Cáceres-Pizarro, J. A., Tafur-Bances, K. B., Flores-Tejada, R. G., Paiva-Andrade, A. del C., Accinelli, R. A., Zhang Xu, C. M., Ju Wang, J.-D., Yachachin-Chávez, J. M., Cáceres-Pizarro, J. A., Tafur-Bances, K. B., Flores-Tejada, R. G., & Paiva-Andrade, A. del C. (2020). COVID-19: La pandemia por el nuevo virus SARS-CoV-2. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 37(2), 302-311. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2020.372.5411>
- Allen, N., Brady, M., Carrion Martin, A. I., Domegan, L., Walsh, C., Houlihan, E., Kerr, C., Doherty, L., King, J., Doheny, M., Griffin, D., Molloy, M., Dunne, J., Crowley, V., Holmes, P., Keogh, E., Naughton, S., Kelly, M., O'Rourke, F., ... PRECISE Study Steering Group. (2021). SARS-CoV-2 Antibody Testing in Health Care Workers: A Comparison of the Clinical Performance of Three Commercially Available Antibody Assays. *Microbiology Spectrum*, 9(2), e0039121. <https://doi.org/10.1128/Spectrum.00391-21>
- Beavis, K. G., Matushek, S. M., Abeleda, A. P. F., Bethel, C., Hunt, C., Gillen, S., Moran, A., & Tesic, V. (2020). Evaluation of the EUROIMMUN Anti-SARS-CoV-2 ELISA Assay for detection of IgA and IgG antibodies. *Journal of Clinical Virology*, 129, 104468. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104468>
- Dabanch, J. (2021). Emergencia de sars-cov-2. Aspectos básicos sobre su origen, epidemiología, estructura y patogenia para clínicos. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 32(1), 14-19. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2020.12.003>
- De León, J., Pareja Cruz, A., Aguilar Ramirez, P., Enriquez Valencia, Y., Quiroz Carrillo, C., Valencia Ayala, E., de León Delgado, J., Pareja Cruz, A., Aguilar Ramirez, P., Enriquez Valencia, Y., Quiroz Carrillo, C., & Valencia Ayala, E. (2020). SARS-CoV-2 y sistema inmune: Una batalla de titanes. *Horizonte Médico (Lima)*, 20(2). <https://doi.org/10.24265/horizmed.2020.v20n2.12>
- Di Meo, A., Miller, J. J., Fabros, A., Brinc, D., Hall, V., Pinzon, N., Ierullo, M., Ku, T., Ferreira, V. H., Kumar, D., Pasic, M. D., & Kulasingam, V. (2021). Evaluation of Three Anti-SARS-CoV-2

- Serologic Immunoassays for Post-Vaccine Response. *The Journal of Applied Laboratory Medicine*, jfab087. <https://doi.org/10.1093/jalm/jfab087>
- Díaz, F., & Toro, A. (2020). SARS-CoV-2/COVID-19: El virus, la enfermedad y la pandemia. *Medicina y Laboratorio*, 24(3), 183-205. <https://doi.org/10.36384/01232576.268>
- Duggan, J., Otter, A., Andrews, N., & Brooks, T. (2021). *Evaluation of Roche Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S serology assay for the detection of anti-SARS-CoV-2 S antibodies*. 19.
- Einhauser, S., Peterhoff, D., Niller, H. H., Beileke, S., Günther, F., Steininger, P., Burkhardt, R., Heid, I. M., Pfahlberg, A. B., Überla, K., Gefeller, O., & Wagner, R. (2021). Spectrum Bias and Individual Strengths of SARS-CoV-2 Serological Tests—A Population-Based Evaluation. *Diagnostics*, 11(10), 1843. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11101843>
- Espinosa, F. J. (2020). Inmunopatología de la infección por virus SARS-CoV-2. *Acta Pediátrica de México*, 41(S1), 42-50.
- Estrada, K. (2020). *Validación Secundaria y verificación del desempeño de la prueba rápida «COVID-19 IgG/IgM RAPID TEST DEVICE»*.
- García, M. (2020). *Diagnóstico por el laboratorio del virus SARS CoV 2 agente de la infección COVID 19*. Farmacéuticos.
- Gil, D. M., Sepúlveda-Arias, J. C., Martínez Muñoz, M. A., Zuluaga-Vélez, A., Hoyos-Pulgarin, J. A., Martínez, J. W., Giraldo-Montoya, A. M., Valencia-Buitrago, A. M., Sánchez-Duque, J. A., Gil-Villa, D. M., Sepúlveda-Arias, J. C., Martínez Muñoz, M. A., Zuluaga-Vélez, A., Hoyos-Pulgarin, J. A., Martínez, J. W., Giraldo-Montoya, A. M., Valencia-Buitrago, A. M., & Sánchez-Duque, J. A. (2021). Verificación del desempeño de la prueba rápida «AMP Rapid Test SARS-CoV-2 IgG/IgM- Cassettes». *Infectio*, 25(3), 169-175. <https://doi.org/10.22354/in.v25i3.942>
- González, M., Carreto-Binaghi, L., & Chávez, M. (2020). Métodos diagnósticos. *Revista Latinoamericana de Infectología Pediátrica*, 33, 33-41. <https://doi.org/10.35366/96669>

- Higgins, V., Fabros, A., & Kulasingam, V. (2021). Quantitative Measurement of Anti-SARS-CoV-2 Antibodies: Analytical and Clinical Evaluation. *Journal of Clinical Microbiology*, 59(4), e03149-20. <https://doi.org/10.1128/JCM.03149-20>
- INACAL Perú. (2014). *Norma Técnica Peruana ISO 15189*.
- Instituto Nacional Calidad. (2020). *Directriz para la validación y verificación de los procedimientos de análisis cualitativos en los laboratorios clínicos*. INACAL.
- Instituto Nacional de Salud. (2020). *Precisión diagnóstica de pruebas rápidas de detección de anticuerpos para SARS-CoV-2*. <https://fi-admin.bvsalud.org/document/view/vya9f>
- Jung, K., Shin, S., Nam, M., Hong, Y. J., Roh, E. Y., Park, K. U., & Song, E. Y. (2021). Performance evaluation of three automated quantitative immunoassays and their correlation with a surrogate virus neutralization test in coronavirus disease 19 patients and pre-pandemic controls. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 35(9), e23921. <https://doi.org/10.1002/jcla.23921>
- Li, Z., Yi, Y., Luo, X., Xiong, N., Liu, Y., Li, S., Sun, R., Wang, Y., Hu, B., Chen, W., Zhang, Y., Wang, J., Huang, B., Lin, Y., Yang, J., Cai, W., Wang, X., Cheng, J., Chen, Z., ... Ye, F. (2020). Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *Journal of Medical Virology*, 92(9), 1518-1524. <https://doi.org/10.1002/jmv.25727>
- Maguiña, C., Gastelo Acosta, R., Tequen Bernilla, A., Maguiña Vargas, C., Gastelo Acosta, R., & Tequen Bernilla, A. (2020). El nuevo Coronavirus y la pandemia del Covid-19. *Revista Medica Herediana*, 31(2), 125-131. <https://doi.org/10.20453/rmh.v31i2.3776>
- Manrique, F., Flores, J., Calderon, N., Larico Hilachoque, F., Mendoza, N., Camacho, V., Navarrete, Y., Yana, G., Catari, D., Cuno, F., Mamani, J., Nova, C., & Monroy, G. (2020). *EL SARS-CoV-2*.
- Minsalud. (2020). *Lineamientos para el uso de pruebas moleculares RT-PCR y pruebas de antígeno y serológicas para SARS-CoV-2 (covid-19) en Colombia*. Minsalud.

- Organización Mundial de la Salud. (2020). *Pruebas diagnósticas para el SARS-CoV-2: Orientaciones provisionales, 11 de septiembre de 2020* (WHO/2019-nCoV/laboratory/2020.6). Organización Mundial de la Salud. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/335830>
- Palacios, M., Santos, E., Velázquez Cervantes, M. A., & León Juárez, M. (2021). COVID-19, una emergencia de salud pública mundial. *Revista Clínica Española*, 221(1), 55-61. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.03.001>
- Pastrian, G. (2020). Bases Genéticas y Moleculares del COVID-19 (SARS-CoV-2). Mecanismos de Patogénesis y de Respuesta Inmune. *International journal of odontostomatology*, 14(3), 331-337. <https://doi.org/10.4067/S0718-381X2020000300331>
- Pedersen, S. F., & Ho, Y.-C. (2020). SARS-CoV-2: A storm is raging. *Journal of Clinical Investigation*, 130(5), 2202-2205. <https://doi.org/10.1172/JCI137647>
- Pérez, G. T. L., Sandoval, M. de L. P. R., & Altamirano, M. S. T. (2020). Participantes de la respuesta inmunológica ante la infección por SARS-CoV-2. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas*, 29(1), 5-15.
- Pizarro, M. E. (2020). Clínica y diagnóstico SARS CoV 2. *Neumología Pediátrica*, 15(2), 324-329. <https://doi.org/10.51451/np.v15i2.67>
- Reina, J. (2020). El SARS-CoV-2, una nueva zoonosis pandémica que amenaza al mundo. *Vacunas*, 21(1), 17-22. <https://doi.org/10.1016/j.vacun.2020.03.001>
- Riester, E., Findeisen, P., Hegel, J. K., Kabesch, M., Ambrosch, A., Rank, C. M., Pessl, F., Laengin, T., & Niederhauser, C. (2021). Performance evaluation of the Roche Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S immunoassay. *Journal of Virological Methods*, 297, 114271. <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2021.114271>
- Roche Diagnóstica. (2021). *Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S*.
- Roche Diagnóstica. (2022). *Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S*. Diagnostics. <https://diagnostics.roche.com/global/en/products/params/elecsys-anti-sars-cov-2-s.html>

- Ruiz, A., Jiménez-Valera, M., Ruiz-Bravo, A., & Jiménez-Valera, M. (2020). SARS-CoV-2 y pandemia de síndrome respiratorio agudo (COVID-19). *Ars Pharmaceutica (Internet)*, 61(2), 63-79. <https://doi.org/10.30827/ars.v61i2.15177>
- Schaffner, A., Risch, L., Aeschbacher, S., Risch, C., Weber, M. C., Thiel, S. L., Jüngert, K., Pichler, M., Grossmann, K., Wohlwend, N., Lung, T., Hillmann, D., Bigler, S., Bodmer, T., Imperiali, M., Renz, H., Kohler, P., Vernazza, P., Kahlert, C. R., ... Risch, M. (2020). Characterization of a Pan-Immunoglobulin Assay Quantifying Antibodies Directed against the Receptor Binding Domain of the SARS-CoV-2 S1-Subunit of the Spike Protein: A Population-Based Study. *Journal of Clinical Medicine*, 9(12), 3989. <https://doi.org/10.3390/jcm9123989>
- Sociedad Argentina de Virología. (2020). *Informe SARS CoV 2* (p. 22). Sociedad Argentina de Virología.

## IX. ANEXOS

## Anexo A:

## Matriz de consistencia

<b>TITULO: “VERIFICACIÓN DE LA SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LA PRUEBA ELECSYS ANTI-SARS-COV-2S EN EL ANALIZADOR INMUNOLÓGICO COBAS E 411, LIMA 2022”</b>					
<b>DEFINICION DEL PROBLEMA</b>	<b>OBJETIVOS DE INVESTIGACIÓN</b>	<b>FOMULACIÓN DE HIPOTESIS</b>	<b>CLASIFICACIÓN DE VARIABLES</b>	<b>DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES</b>	
<b>Problema Principal</b>	<b>Objetivo General</b>	<b>Hipótesis Principal</b>	<b>Variable de estudio:</b>  SEROLOGIA PARA SARS COV2	<b>Dimensiones</b>	<b>Indicadores</b>
¿Cuál es la sensibilidad y especificidad de la prueba Elecsys Anti-SARS-CoV-2S en el analizador inmunológico Cobas e 411, Lima 2022?	Verificar la sensibilidad y especificidad de la prueba Elecsys Anti-SARS-CoV-2S en el analizador inmunológico Cobas e 411, Lima 2022.	El presente trabajo de investigación no requiere hipótesis al ser descriptiva.			Anticuerpos anti SARS - COV - 2
<b>Problemas Específicos</b>	<b>Objetivos Específicos</b>				

<p>¿Cuál es la sensibilidad diagnóstica de la prueba Elecsys Anti-SARS-CoV-2S en el analizador inmunológico Cobas e 411, Lima 2022?</p>	<p>Verificar la sensibilidad diagnóstica de la prueba Elecsys Anti-SARS-CoV-2S en el analizador inmunológico Cobas e 411, Lima 2022.</p>		<p>DESEMPEÑO ANALITICO DE LA PRUEBA ELECSYS ANTI SARS COV 2 S</p>	<p>Sensibilidad diagnóstica</p>	<p>Sensibilidad %</p>
<p>¿Cuál es la especificidad diagnóstica de la prueba Elecsys Anti-SARS-CoV-2S en el analizador inmunológico Cobas e 411, Lima 2022?</p>	<p>Verificar la especificidad diagnóstica de la prueba Elecsys Anti-SARS-CoV-2S en el analizador inmunológico Cobas e 411, Lima 2022.</p>			<p>Especificidad diagnóstica</p>	<p>Especificidad %</p>
<p>¿Cuál es el intervalo de confianza al 95% para la sensibilidad y especificidad de la prueba Elecsys Anti-SARS-CoV-2S en el analizador inmunológico Cobas e 411, Lima 2022?</p>	<p>Calcular el intervalo de confianza al 95% para la sensibilidad y especificidad de la prueba Elecsys Anti-SARS-CoV-2S en el analizador inmunológico Cobas e 411, Lima 2022.</p>				





## Anexo D:

### Inserto del reactivo Elecsys Anti SARS CoV 2S

09289275500 V.2.0		<b>Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S</b>		<b>cobas®</b>
REF			SYSTEM	
09289275190	09289275500	300	cobas e 402 cobas e 801	

**Español**

**Información del sistema**

Nombre abreviado	ACN (código de aplicación)
ACOV2S	10230

**Uso previsto**

Inmunoensayo para la determinación cuantitativa in vitro de anticuerpos (Incluidos IgG) específicos del dominio de unión al receptor de la proteína S (spike) del síndrome respiratorio agudo grave del coronavirus 2 (SARS-CoV-2) en suero y plasma humanos. El test está previsto como ayuda para la valoración de la respuesta inmune humoral adaptativa a la proteína S del SARS-CoV-2.

Este inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (electrochemiluminescence immunoassay) "ECLIA" está previsto para el uso en inmunoanalizadores cobas e.

**Características**

El SARS-CoV-2, el agente causante de la enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19), es un betacoronavirus ARN monocatenario con envoltura. Se han identificado 7 coronavirus como agentes de infección humana causantes de enfermedades que abarcan desde resfriados comunes leves a fallos respiratorios graves.<sup>1</sup>

El SARS-CoV-2 se transmite principalmente de persona a persona a través de las gotas respiratorias y los aerosoles.<sup>2,3</sup> El periodo de incubación de la infección para detectar carga viral en el huésped suele oscilar entre 2 y 14 días.<sup>4,5</sup> La detección de la carga viral se asocia al inicio de los signos y síntomas clínicos, aunque una parte considerable de sujetos permanece asintomático o levemente asintomático.<sup>6,7,8</sup> Todavía no se ha establecido con claridad el periodo durante el cual un individuo con COVID-19 es infeccioso. Sin embargo, se ha descrito la transmisión tanto de individuos sintomáticos como asintomáticos y presintomáticos.<sup>9,10,11</sup>

El genoma de los coronavirus codifica 4 proteínas estructurales: la proteína S ("spike"), la proteína E (envoltura), la proteína M (membrana) y la proteína N (nucleocápside). La proteína S es una proteína transmembrana que se ensambla en trimeros para formar las características espigas en la superficie de los coronavirus. Cada monómero S consta de una subunidad S1 N-terminal y una subunidad S2 membrano-proximal. El virus consigue introducirse en la célula huésped mediante la unión de la proteína S con la enzima convertidora angiotensina 2 (ACE2), presente en la superficie de numerosos tipos de células, incluidas las células alveolares de tipo II de los pulmones y las células epiteliales de la mucosa oral.<sup>12,13</sup> Mecánicamente, la ACE2 actúa como receptora del virus y se activa por el dominio de unión al receptor (RBD) de la subunidad S1.<sup>14,15</sup>

Tras la infección con el SARS-CoV-2, el huésped crea una respuesta inmune contra el virus, que normalmente incluye la producción de anticuerpos específicos contra los antígenos virales. Además, los anticuerpos IgM e IgG específicos del SARS-CoV-2 aparecen simultáneamente en la sangre.<sup>16</sup> Existe una diferencia significativa entre sujetos en los niveles y aparición cronológica de anticuerpos en pacientes con COVID-19, pero se ha identificado una media de seroconversión de aproximadamente 2 semanas.<sup>17,18,19,20,21</sup> Asimismo, los títulos obtenidos después de una infección resuelta muestran una variación considerable de un paciente a otro.<sup>22</sup>

Se han identificado anticuerpos específicos del SARS-CoV-2 con fuerte capacidad neutralizadora, especialmente potente contra el RBD.<sup>21,22,24</sup> La competición de los anticuerpos en la unión del RBD a la ACE2 se ha establecido como una correlación fiable para la valoración de la presencia de anticuerpos neutralizantes.<sup>25</sup> Actualmente se están desarrollando numerosas vacunas contra el COVID-19, muchas de las cuales se centran en provocar una respuesta inmune frente al RBD.<sup>26,27,28</sup>

Los ensayos serológicos pueden desempeñar un papel importante en la comprensión de la epidemiología viral de la población general así como en la identificación de personas aparentemente sin exposición previa y, por lo tanto, supuestamente susceptibles al virus.

El ensayo Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S utiliza una proteína recombinante que representa el RBD del antígeno S en un formato de ensayo sándwich

de doble antígeno que favorece la determinación cuantitativa de anticuerpos de alta afinidad frente al SARS-CoV-2. La cuantificación de la respuesta a los anticuerpos puede ayudar a determinar el título específico de anticuerpos así como a la supervisión longitudinal de las dinámicas de respuesta de los anticuerpos en cada paciente. El ensayo Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S muestra una concordancia satisfactoria con los ensayos de neutralización de virus directos y sustitutos.

**Principio del test**

Principio sándwich de doble antígeno. Duración total del ensayo: 18 minutos.

- 1.ª Incubación: 12 µL de muestra, un antígeno recombinante biotinilado específico del SARS-CoV-2 S-RBD y un antígeno recombinante específico del SARS-CoV-2 S-RBD marcado con quelato de rutenio<sup>29</sup> reaccionan para formar un complejo sándwich.
- 2.ª Incubación: después de incorporar las micropartículas recubiertas de estreptavidina, el complejo formado se fija a la fase sólida por interacción entre la biotina y la estreptavidina.
- La mezcla de reacción es trasladada a la célula de medida donde, por magnetismo, las micropartículas se fijan a la superficie del electrodo. Los elementos no fijados se eliminan posteriormente con ProCell II M. Al aplicar una corriente eléctrica controlada se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide con un fotomultiplicador.
- Los resultados se determinan mediante una curva de calibración generada específicamente para el instrumento a partir de una calibración a 2 puntos y una curva máster suministrada a través de cobas link.

2) Quelato Tris (2,2'-bipiridina) rutenio(II)-(Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup>)

**Reactivos - Soluciones de trabajo**

El cobas e pack está etiquetado como ACOV2S.

**M** Micropartículas recubiertas de estreptavidina, 1 frasco, 16,0 mL:  
Micropartículas recubiertas de estreptavidina: 0,72 mg/mL;  
conservante.

**R1** SARS-CoV-2 S-Ag-biotina, 1 frasco, 18,8 mL:  
dominio RBD biotinilado de SARS-CoV-2 S como antígeno recombinante < 0,4 mg/L; tampón HEPES<sup>30</sup> 50 mmol/L, pH 7,4;  
conservante.

**R2** SARS-CoV-2 S-Ag-Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup>, 1 frasco, 18,8 mL:  
dominio RBD de SARS-CoV-2 S como antígeno recombinante etiquetado con complejo de rutenio < 0,4 mg/L; tampón HEPES 50 mmol/L, pH 7,4; conservante.

3) HEPES = ácido [4-(2-hidroxietil)piperazina]etanosulfónico

**Medidas de precaución y advertencias**

Producto sanitario para diagnóstico in vitro.  
Observe las medidas de precaución habituales para la manipulación de reactivos.  
Elimine los residuos según las normas locales vigentes.  
Ficha de datos de seguridad a la disposición del usuario profesional que la solicite.  
El presente estuche contiene componentes que han sido clasificados por la directiva CE No. 1272/2008 de la siguiente manera:

**Atención**

H317 Puede provocar una reacción alérgica en la piel.

**Previsión:**

2021-05, V 2.0 Español 1 / 9

# Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S

- P261 Evitar respirar el polvo/el humo/el gas/la niebla/los vapores/el aerosol.
- P272 Las prendas de trabajo contaminadas no podrán sacarse del lugar de trabajo.
- P280 Llevar guantes de protección.
- Respuesta:**
- P333 + P313 En caso de irritación o erupción cutánea: Consultar a un médico.
- P362 + P364 Quitar las prendas contaminadas y lavarlas antes de volver a usarlas.

#### Eliminación:

- P501 Eliminar el contenido/el recipiente en una planta de eliminación de residuos aprobada.

Las indicaciones de seguridad del producto corresponden a los criterios del sistema globalmente armonizado de clasificación y etiquetado de productos químicos (GHS por sus siglas en inglés) válidas en la UE.

Contacto telefónico internacional: +49-621-7590

Evite la formación de espuma en reactivos y muestras de todo tipo (especímenes, calibradores y controles).

#### Preparación de los reactivos

Destinado al uso profesional.

Los reactivos incluidos en el kit están listos para el uso y forman una unidad inseparable.

La información necesaria para el correcto funcionamiento está disponible a través de [cobas link](#).

#### Conservación y estabilidad

Conservar a 2-8 °C.

No congelar.

Conservar el **cobas e** pack en posición vertical para garantizar la disponibilidad total de las micropartículas durante la mezcla automática antes del uso.

Estabilidad:	
Sin abrir, a 2-8 °C	Hasta la fecha de caducidad indicada
En los analizadores	14 días

#### Obtención y preparación de las muestras

Sólo se ha analizado y considerado apto el tipo de muestras aquí indicado.

Suero recogido en tubos estándar de muestra o en tubos que contienen gel de separación.

Plasma tratado con heparina de litio, EDTA y citrato sódico.

Pueden emplearse tubos para plasma con heparina de litio y EDTA dipotásico que contengan gel separador.

Sangre capilar recogida en suero o en tubos de muestra con heparina de litio o EDTA dipotásico.

Criterio: pendiente de 1.00 ± 0.10 + desviación a 0.8 U/mL ± 20 %.

Para muestras nativas recogidas en plasma tratado sódico: pendiente de 0.84 ± 0.10.

Para muestras derivadas de sangre capilar: muestras negativas: < 0.4 U/mL, muestras reactivas: recuperación en el 70-130 % del valor sérico.

Los recipientes de muestra que contienen anticoagulantes líquidos tienen un efecto de dilución sobre algunas muestras de pacientes obteniéndose valores disminuidos (U/mL). Para reducir al mínimo los efectos de dilución es esencial que los recipientes de muestra se llenen completamente de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Estable durante 3 días a 15-25 °C, 14 días a 2-8 °C, 3 meses a -20 °C (± 5 °C). Las muestras pueden congelarse 3 veces.

Los tipos de muestra aquí indicados fueron analizados con tubos de recogida de muestras seleccionados, comercializados en el momento de efectuar el análisis, lo cual significa que no fueron analizados todos los tubos de todos los fabricantes. Los sistemas de recogida de muestras de diversos fabricantes pueden contener diferentes materiales que, en ciertos casos, pueden llegar a afectar los resultados de los análisis. Si las muestras se procesan en tubos primarios (sistemas de recogida de muestras), seguir las instrucciones del fabricante de tubos.

No alterar posteriormente las muestras con aditivos (p. ej., bicloridas, antioxidantes o sustancias que puedan modificar el pH o la fuerza iónica de la muestra). De lo contrario se puede obtener una recuperación errónea.

Centrifugar las muestras que contienen precipitado y las muestras descongeladas antes de efectuar la prueba.

Se debe garantizar una temperatura de 20-25 °C para la medición de muestras y calibradores.

Para evitar posibles efectos de evaporación, determinar las muestras y los calibradores que se sitúan en los analizadores dentro de un lapso de 2 horas.

El buen funcionamiento del ensayo Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S ha sido establecido sin el uso de muestras cadavéricas o líquidos biológicos que no sean suero y plasma.

#### Material suministrado

Consultar la sección "Reactivos - Soluciones de trabajo" en cuanto a los reactivos suministrados.

#### Material requerido adicionalmente (no suministrado)

- [REF 09289291190](#), CalGet Anti-SARS-CoV-2 S, para 4 x 1.0 mL
- [REF 09289313190](#), PreciControl Anti-SARS-CoV-2 S, 4 x 1.0 mL
- [REF 07299001190](#), Diluent Universal, 45.2 mL de diluyente para muestras
- Equipo usual de laboratorio
- Analizador **cobas e**

Materiales adicionales para los analizadores **cobas e 402** y **cobas e 801**:

- [REF 06906799190](#), ProCell II M, 2 x 2 L de solución del sistema
- [REF 04980293190](#), CleanCell M, 2 x 2 L de solución de limpieza para la célula de medida
- [REF 07465409001](#), Reservoir Cup, 8 recipientes para ProCell II M y CleanCell M
- [REF 06906853190](#), PreClean II M, 2 x 2 L de solución de lavado
- [REF 05694302001](#), Bandeja de Assay Tip/Assay Cup, 6 x 6 bandejas, cada una con 105 cubetas y 105 puntas de pipeta (3780 determinaciones), 3 cartones de residuos sólidos
- [REF 07465425001](#), Liquid Flow Cleaning Cup, 2 recipientes para la solución de limpieza ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean para la unidad de detección Liquid Flow Cleaning Detection Unit
- [REF 07465433001](#), PreWash Liquid Flow Cleaning Cup, 1 recipiente para la solución de limpieza ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean para la unidad de prelavado Liquid Flow Cleaning PreWash Unit
- [REF 11298500316](#), ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL de solución de limpieza para el sistema

#### Realización del test

Para garantizar el funcionamiento óptimo del test, observe las instrucciones de la presente metodología referentes al analizador empleado. Consulte el manual del operador apropiado para obtener las instrucciones de ensayo específicas del analizador.

Las micropartículas se mezclan automáticamente antes del uso.

Colocar el **cobas e** pack refrigerado (a 2-8 °C) en el gestor de reactivos (reagent manager). Evitar la formación de espuma. El analizador realiza automáticamente los procesos de atemperar, abrir y tapar el **cobas e** pack.

#### Calibración

Trazabilidad: este método se ha estandarizado respecto al estándar interno de Roche para anti-SARS-CoV-2 S. Este estándar consta de una mezcla equimolar de 2 anticuerpos monoclonales que unen el dominio RBD de la proteína spike-1 en 2 epítopos distintos. 1 nM de estos anticuerpos corresponden a 20 U/mL del ensayo Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S. No se dispone de estándar internacional para anti-SARS-CoV-2-S.

# Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S

Nota: la unidad definida es específica para el ensayo Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S y no debe utilizarse indistintamente con unidades de otros ensayos.

Cada reactivo Elecsys contiene un código de barras que incluye información específica para la calibración del lote de reactivos. La curva máster predefinida es adaptada al analizador a través del CalSet correspondiente.

La curva máster predefinida es adaptada al analizador a través del CalSet correspondiente.

Intervalo de calibraciones: efectuar la calibración una vez por lote con reactivos frescos de un cobas e pack registrado como máximo 24 horas antes en el analizador.

El intervalo de calibración puede ampliarse si el laboratorio asegura una verificación aceptable de la calibración.

Se recomienda repetir la calibración:

- Después de 42 días si se trata del mismo lote de reactivos
- Después de 14 días (si se emplea el mismo cobas e pack en el analizador)
- En caso necesario: por ejemplo, si los valores del control de calidad están fuera del intervalo definido

## Control de calidad

Efectuar el control de calidad con PreciControl Anti-SARS-CoV-2 S.

Adicionalmente pueden emplearse otros controles apropiados.

Los controles de los diferentes intervalos de concentración deberían efectuarse junto con el test en determinaciones simples por lo menos 1 vez cada 24 horas, con cada cobas e pack y después de cada calibración.

Adaptar los intervalos y límites de control a los requisitos individuales del laboratorio. Los resultados obtenidos deben hallarse dentro de los límites definidos. Cada laboratorio debería establecer medidas correctivas a seguir en caso de obtener valores fuera del intervalo definido.

Si fuera necesario, repetir la medición de las muestras en cuestión.

Cumplir con las regulaciones gubernamentales y las normas locales de control de calidad pertinentes.

## Cálculo

El analizador calcula automáticamente la concentración de analito de cada muestra en U/mL.

## Interpretación de los resultados

Resultado	Interpretación
< 0.80 U/mL	Negativo para anti-SARS-CoV-2-S
≥ 0.80 U/mL	Positivo para anti-SARS-CoV-2-S

Nota: debido a la diversidad de los anticuerpos, el valor medido de anti-SARS-CoV-2-S puede variar dependiendo del procedimiento de test y el estándar aplicado. Los resultados de una muestra pueden variar si se utilizan pruebas de distintos fabricantes. Si se produce un cambio en el procedimiento de ensayo durante la monitorización de los títulos de anticuerpos, los valores de anti-SARS-CoV-2-S obtenidos al cambiar de método deberán confirmarse efectuando mediciones paralelas con ambos métodos. En el caso del plasma citratado (1 parte de solución de citrato + 9 partes de sangre) debe tenerse en cuenta el efecto de dilución.

## Limitaciones del análisis - interferencias

Se analizaron los efectos de las siguientes sustancias endógenas y los siguientes compuestos farmacéuticos sobre el funcionamiento del test sin que se hayan observado interferencias.

### Sustancias endógenas

Compuesto	Concentración analizada
Bilirrubina	≤ 1129 μmol/L o ≤ 66 mg/dL
Hemoglobina	≤ 1000 mg/dL o ≤ 10 g/L
Intralplid	≤ 2000 mg/dL
Biotina	≤ 4912 nmol/L o ≤ 1200 ng/mL
Factores reumatoideos	≤ 1200 U/mL
IgG	≤ 7.0 g/dL o ≤ 70 g/L

Compuesto	Concentración analizada
IgA	≤ 1.6 g/dL o ≤ 16 g/L
IgM	≤ 1.0 g/dL o ≤ 10 g/L

Criterio: para concentraciones entre 1.0-20 U/mL se obtuvo una desviación ≤ 20 %. Para concentraciones > 20 U/mL se obtuvo una desviación ≤ 30 %. Para concentraciones < 1.0 U/mL se obtuvo una desviación de ≤ 0.2 U/mL.

Con el ensayo Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S, no se detectó ningún resultado falsamente negativo causado por el efecto prozona (high-dose hook). Sin embargo, no se puede excluir completamente este efecto.

### Compuestos farmacéuticos

Se analizaron in vitro 17 fármacos de uso extendido. No se encontraron interferencias con el presente ensayo.

Se analizó la Interferencia con el Itraconazol según la concentración indicada y no se observaron efectos en los resultados.

Fármaco	Concentración analizada
Itraconazol	15 mg/L

Se analizaron adicionalmente los siguientes fármacos especiales. No se encontraron interferencias con el presente ensayo.

### Antivirales

Fármaco	Concentración analizada
Interferón alfa-2a	14400 UI/mL
Interferón alfa-2b	1000 UI/mL
Zanamivir	0.002 mg/mL
Ribavirina	0.247 mg/mL
Oseltamivir	0.030 mg/mL
Peramivir	0.120 mg/mL
Lopinavir	0.240 mg/mL
Ritonavir	0.160 mg/mL
Arbidol	0.040 mg/mL
Remdesivir	0.040 mg/mL
Actemra (Tocilizumab)	0.128 mg/mL

### Antibióticos

Fármaco	Concentración analizada
Levofloxacina	0.1 mg/mL
Azitromicina	0.1 mg/mL
Ceftriaxona	0.8 mg/mL
Meropenem	1.20 mg/mL
Tobramicina	0.120 mg/mL

### Otras

Fármaco	Concentración analizada
Hidroxiquina	0.16 mg/mL

Las interferencias por fármacos se midieron según las recomendaciones dadas en las guías EP07 y EP37 del CLSI y en otras publicaciones. No se han caracterizado los efectos de concentraciones que exceden las recomendadas.

En casos aislados pueden presentarse interferencias por títulos extremadamente altos de anticuerpos dirigidos contra anticuerpos específicos del analito, la estreptavidina o el rutenio. Estos efectos se han minimizado gracias a un adecuado diseño del test.

Para el diagnóstico, los resultados del test siempre deben interpretarse teniendo en cuenta la anamnesis del paciente, la exploración clínica así como los resultados de otros exámenes.

Un resultado negativo de test no descarta por completo la posibilidad de una infección por SARS-CoV-2. Las muestras de suero o plasma de una fase muy temprana (previa a la seroconversión) pueden arrojar

# Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S



resultados negativos. Por lo tanto, este test no puede utilizarse para el diagnóstico de la infección aguda. También se ha detectado que algunos pacientes con infección confirmada no desarrollan anticuerpos específicos para el SARS-CoV-2.<sup>21</sup> Por otra parte, se ha identificado una disminución de los títulos de anticuerpos en algunos pacientes al cabo de unos meses de la infección, un hecho detectado también con otros coronavirus.<sup>24,25,21</sup>

## Límites e intervalos

### Intervalo de medición

0.40-250 U/mL (definido por el Límite de Cuantificación y el máximo de la curva principal). Los valores inferiores al Límite de Cuantificación se indican como < 0.40 U/mL. Los valores superiores al intervalo de medición se indican como > 250 U/mL (o hasta 2500 U/mL en muestras diluidas al 1:10).

### Límites interiores de medición

Límite de Blanco, Límite de Detección y Límite de Cuantificación

Límite de Blanco = 0.30 U/mL

Límite de Detección = 0.35 U/mL

Límite de Cuantificación = 0.40 U/mL

El Límite de Blanco, el Límite de Detección y el Límite de Cuantificación fueron determinados cumpliendo con los requerimientos EP17-A2 del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI - Clinical and Laboratory Standards Institute).

El Límite de Blanco es el valor del percentil 95 obtenido a partir de  $n \geq 60$  mediciones de muestras libres de analito en varias series independientes. El Límite de Blanco corresponde a la concentración por debajo de la cual se encuentran, con una probabilidad del 95 %, las muestras sin analito.

El Límite de Detección se determina basándose en el Límite de Blanco y en la desviación estándar de muestras de baja concentración. El Límite de Detección corresponde a la menor concentración de analito detectable (valor superior al Límite de Blanco con una probabilidad del 95 %).

El Límite de Cuantificación se define como la menor concentración de analito en una muestra que puede cuantificarse exactamente con un CV  $\leq 20$  %. Se ha determinado utilizando muestras de baja concentración de anti-SARS-CoV-2-S.

### Dilución

Las muestras con concentraciones de anti-SARS-CoV-2-S superiores al intervalo de medición pueden diluirse con Diluent Universal. El intervalo de dilución recomendado es de 1:10 a 1:100.

El software de los analizadores tiene en cuenta la dilución automática al calcular la concentración de las muestras.

Nota: los anticuerpos contra el SARS-CoV-2 son heterogéneos. Por esta razón, en casos aislados, las diluciones pueden presentar un comportamiento no lineal.

### Datos específicos de funcionamiento del test

A continuación, se indican los datos representativos del funcionamiento de los analizadores. Los resultados de cada laboratorio en particular pueden diferir de estos valores.

### Precisión

La precisión ha sido determinada con reactivos, muestras y controles Elecsys según un protocolo (EP05-A3) del CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): 1 ciclo diario, cada uno con 5 réplicas de cada muestra durante 5 días ( $n = 25$ ). Se obtuvieron los resultados siguientes:

Analizadores cobas e 402 y cobas e 801					
Muestra	Media U/mL	Repetibilidad		Precisión intermedia	
		DE U/mL	CV %	DE U/mL	CV %
MH <sup>c</sup> 1	0.483	0.014	2.9	0.014	2.9
MMH 2	0.826	0.015	1.9	0.015	1.9
MMH 3	5.69	0.121	2.1	0.136	2.4
MMH 4	12.0	0.159	1.3	0.191	1.6
MMH 5	54.8	0.743	1.4	0.770	1.4

Analizadores cobas e 402 y cobas e 801					
Muestra	Media U/mL	Repetibilidad		Precisión intermedia	
		DE U/mL	CV %	DE U/mL	CV %
MMH 6	77.3	1.23	1.6	1.54	2.0
MMH 7	194	1.69	0.9	2.63	1.4
PC <sup>d</sup> ACOV2S 1	< 0.40	-	-	-	-
PC ACOV2S 2	10.4	0.139	1.3	0.206	2.0

c) MH = muestra humana (suero/plasma)

d) PC = PredControl: PC ACOV2S 1 no contiene analito y por lo tanto los resultados fueron inferiores al intervalo de medición (< 0.40 U/mL) a lo largo del experimento y no se pudieron determinar ni la desviación estándar ni el coeficiente de variación.

### Comparación de métodos

Una comparación entre el ensayo Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S, [REF] 09289275190 (analizador cobas e 402; y), y el ensayo Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S, [REF] 09289275190 (analizador cobas e 801; x), generó las siguientes correlaciones (en U/mL):

Número de muestras medidas: 141

Passing/Bablok<sup>22</sup>

$y = 0.950x - 0.056$

$T = 0.998$

Las concentraciones de las muestras se situaron entre 0.047 y 241 U/mL.

### Especificidad analítica

Se analizó un total de 1468 muestras con analitos con potencial reactividad cruzada con el ensayo Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S. Todas las muestras se obtuvieron antes de octubre de 2019. No se encontró ninguna reactividad cruzada. La especificidad global resultante fue del 100 %. Los resultados se exponen en las tablas siguientes:

#### Relacionado con SARS-CoV-2

Indicación	N	Reactivo	Especificidad %
MERS CoV (anti-S1 IgG+)	51	0	100
Panel de coronavirus común <sup>e)</sup>	151	0	100

e) Muestras preandémicas que mostraron una reactividad serológica a como mínimo uno de los coronavirus endémicos HKU1, NL63, 229E o OC43.

#### Enfermedades respiratorias infecciosas

Indicación	N	Reactivo	Especificidad %
Bordetella pertussis	39	0	100
Chlamydia pneumoniae	36	0	100
Panel de resfriado común <sup>f)</sup>	21	0	100
Enterovirus	35	0	100
Haemophilus influenzae B	75	0	100
Influenza A	40	0	100
Influenza B	45	0	100
Vacunados contra la gripe	25	0	100
Mycoplasma pneumoniae	46	0	100
Parainfluenza	82	0	100
Virus sincitial respiratorio	51	0	100

f) 21 muestras con posible reactividad cruzada de individuos con síntomas de resfriado común, recogidas antes de octubre de 2019

## Otras enfermedades infecciosas

Indicación	N	Reactivo	Especificidad %
Adenovirus	25	0	100
Borrelia	6	0	100
Candida albicans	13	0	100
Chlamydia trachomatis	12	0	100
Infección por CMV aguda (IgM+, IgG+)	86	0	100
E. coli (reactivo contra E. coli)	10	0	100
EBV agudo (IgM+, VCA IgG+)	106	0	100
Gonoreya	5	0	100
Infección por HAV aguda (IgM+)	10	0	100
Infección por HAV tardía (IgG+)	15	0	100
Vacunados contra el HAV	15	0	100
Infección por HBV aguda	12	0	100
Infección por HBV crónica	12	0	100
Vacunados contra el HBV	15	0	100
HCV	50	0	100
HEV	12	0	100
HIV	10	0	100
Infección por HSV aguda (IgM+)	24	0	100
HTLV	6	0	100
Legionella (IgGAM+)	7	0	100
Listeria	6	0	100
Sarampión	10	0	100
Papera	14	0	100
Parvovirus B19	30	0	100
Plasmodium falciparum (malaria)	8	0	100
Rubéola aguda (IgM+, IgG+)	12	0	100
Toxoplasma gondii (IgM+, IgG+)	8	0	100
Treponema pallidum (sífilis)	62	0	100
VZV (virus varicela-zóster)	30	0	100

## Enfermedades autoinmunes

Indicación	N	Reactivo	Especificidad %
AAM (anticuerpos antimitocondriales)	30	0	100
ANA (anticuerpos antinucleares)	17	0	100
Hemofílicos	15	0	100
AR (artritis reumatoide)	10	0	100
LES (lupus eritematoso sistémico)	10	0	100

## Enfermedades hepáticas

Indicación	N	Reactivo	Especificidad %
Hepatitis inducida por alcohol/cirrosis	13	0	100
Hepatitis inducida por medicamentos/cirrosis	10	0	100
Hígado graso	10	0	100
Cáncer de hígado	10	0	100
Enfermedad hepática no viral	15	0	100

## Especificidad clínica

Se analizó un total de 5991 muestras con el ensayo Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S. Todas las muestras se obtuvieron antes de octubre de 2019. Se detectó 1 muestra falsa positiva.

La especificidad global en el estudio interno fue del 99,98 %. El límite inferior del intervalo de confianza del 95 % fue del 99,91 %.

Cohorte	N	Reactivo	Especificidad %	Límite inferior del límite de confianza del 95 %, %	Límite superior del límite de confianza del 95 %, %
Rutina diagnóstica (Europa)	3328	0	100	99,95	100
Donantes de sangre (EE.UU.)	2712	1	99,98	99,79	100
Donantes de sangre (África)	750	0	100	99,91	100
Total	5991	1	99,98	99,91	100

## Sensibilidad

Se analizó un total de 1610 muestras de 402 pacientes sintomáticos (Incluidas 297 muestras de 243 pacientes hospitalizados) con una infección por SARS-CoV-2 confirmada por PCR con el ensayo Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S. 1 o más muestras secuenciales de estos pacientes se obtuvieron en diferentes momentos después de la confirmación por PCR.

1423 de las muestras analizadas tenían una fecha de muestreo de 14 días o más tras el diagnóstico mediante PCR. 1406 de estas 1423 muestras se determinaron con  $\geq 0,8$  U/mL en el ensayo Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S y, por lo tanto, se consideraron positivas, lo que supone una sensibilidad del 99,8 % (IC del 95 %: 99,1-99,9 %) en esta cohorte de la muestra.

U/mL	Días después del diagnóstico con PCR positiva					
	0-6	7-13	14-20	21-27	28-34	> 35
< 0,4	4	16	7	3	0	0
0,4 - < 0,8	0	6	7	0	0	0
0,8 - < 1,5	2	3	4	1	0	0
1,5 - < 2,5	0	2	6	2	0	0
2,5 - < 5	3	10	9	12	10	40
5 - < 10	1	7	7	15	25	49
10 - < 20	0	11	19	32	25	62
20 - < 50	1	13	19	40	38	183
50 - < 100	3	9	11	34	48	232
100 - < 150	1	4	11	11	21	135
150 - < 200	2	4	2	5	11	95
200 - $\leq$ 250	3	8	0	1	5	47
> 250	15	59	28	20	14	77
$\geq 0,8$	31	130	116	173	197	920

# Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S



U/mL	Días después del diagnóstico con PCR positiva					
	0-6	7-13	14-20	21-27	28-34	> 35
Total	35	152	130	176	197	820
Genibilidad, %	88.6	85.5	89.2	98.3	100	100
CCP <sup>g</sup> , %	86.1		98.8			
IC <sup>h</sup> al 95 %, %	80.3 - 90.7		98.1 - 99.3			

g) CC = Genibilidad acumulada

h) IC = Intervalo de confianza

Se investigó la evolución del título con muestras secuenciales de pacientes individuales en un intervalo de hasta 126 días a partir de un resultado reactivo por PCR. Ninguna de las muestras presentó una disminución del título por debajo del intervalo reactivo.

La evolución del título a lo largo del tiempo para las muestras de paciente en un intervalo  $\geq 100$  días posteriores al resultado reactivo de la PCR se muestra a continuación.

Donante	D <sup>a</sup> U/mL	D U/mL	D U/mL	D U/mL	D U/mL	D U/mL	D U/mL	D U/mL
1	20 20.4	23 22.2	27 20.5	33 47.4	36 51.7	81 73.5	82 87.7	102 114
2	21 26.1	24 44.3	31 22.4	34 48.5	37 51.4	82 82.1	83 73.2	104 71.9
3	28 129	34 223	36 188	41 153	46 100	87 198	87 147	108 165
4	21 22.3	30 66.3	33 151	38 215	41 274	82 262	83 244	107 214
5	20 22.0	26 29.5	28 21.2	42 41.2	112 59.9			
6	20 7.89	30 22.8	28 28.8	82 28.2	71 25.7	78 40.3	88 28.0	107 42.1
7	19 20.7	22 40.4	25 101	29 149	39 115	48 87.7	59 115	104 175
8	16 22.1	22 14.2	30 27.1	37 188	40 126	82 228	79 124	107 98.9
9	24 181	41 148	45 148	82 185	87 152	74 154	87 125	108 119
10	28 4.42	29 4.79	32 4.82	35 5.21	42 4.87	82 5.95	73 7.28	103 7.89
11	18 205	42 288	78 271	108 408				
12	28 129	31 182	40 114	44 188	47 141	82 92.0	88 89.5	103 59.1
13	24 22.9	31 45.8	28 82.7	48 52.4	59 47.4	74 41.8	82 41.9	102 42.8
14	22 79.8	28 88.4	33 120	41 117	47 102	89 108	78 87.1	108 105
15	26 255	52 185	88 128	77 94.8	92 122	98 107	108 141	128 182
16	20 425	44 248	51 279	58 298	72 215	82 189	90 172	104 147
17	29 220	32 205	40 177	48 141	55 128	78 122	92 118	101 101
18	21 82.8	29 88.9	42 82.4	53 42.4	64 87.2	88 48.9	92 89.7	102 88.8
19	22 94.5	48 79.5	53 84.3	80 71.8	86 82.1	74 72.8	94 78.9	102 75.8

Donante	D <sup>a</sup> U/mL	D U/mL	D U/mL	D U/mL	D U/mL	D U/mL	D U/mL	D U/mL
	20	28 28.4	48 84.2	88 104	74 108	82 114	99 141	108 162
21	21 9.4	28 10.1	48 8.7	82 9.0	87 9.0	71 8.8	82 10.4	108 10.4
22	44 84.2	49 81.0	81 89.2	70 85.9	117 99.8			
23	26 824	42 451	85 418	74 268	81 282	108 248		
24	44 889	48 682	51 824	58 805	83 882	72 882	90 281	104 270
25	28 84.0	49 82.5	58 78.8	89 82.9	82 100	89 103	108 121	

<sup>a</sup> Días tras la PCR positiva inicial.

## Correlación de los resultados del ensayo para la detección de anticuerpos inhibidores del SARS-CoV-2

Se utilizaron 534 muestras de pacientes con infección por SARS-CoV-2 confirmada con PCR que cubrían un intervalo de 7 a 210 días posteriores a la obtención de la PCR reactiva. Las muestras incluían cohortes de pacientes con enfermedad grave que requerían hospitalización (n = 122) y con enfermedad leve que realizaron una cuarentena domiciliar (n = 412). Los resultados del ensayo se compararon con el resultado obtenido con un ensayo de IVD cualitativo comercial para detectar anticuerpos inhibidores del SARS-CoV-2 (cPass, Genescript, Holanda).

La aplicación del punto de decisión médica del ensayo Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S a 0.8 U/mL (con diferenciación de resultados reactivo y no reactivos) proporcionó la siguiente correlación:

Ensayo Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S	U/mL	Test de neutralización de virus sustitutos cPass SARS-CoV-2		
		Neutralizantes ( $\geq 20\%$ de inhibición)	No neutralizantes ( $< 20\%$ de inhibición)	Total
		2 0.8 U/mL (reactivo)	490	19
< 0.8 U/mL (no reactivo)	4	21	25	
Total	494	40	534	

	Punto estimado	IC del 95 % <sup>h</sup>
CPP (concordancia porcentual positiva)	99.19 %	97.94 - 99.78 %
CPN (concordancia porcentual negativa)	52.50 %	36.13 - 68.49 %
VPP (valor predictivo positivo)	96.27 %	94.90 - 97.28 %
VPN (valor predictivo negativo) <sup>a</sup>	n.s.	n.s.

<sup>h</sup> IC = Intervalo de confianza

<sup>a</sup> Análisis centrado solo en el VPP; todas las muestras incluidas se obtuvieron de pacientes con infección por SARS-CoV-2 confirmada por PCR. Por lo tanto, el VPN no es aplicable.

La aplicación de un umbral de 15 U/mL a los resultados del ensayo Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S mejoró aún más el VPP.

		Test de neutralización de virus sustitutos SARS-CoV-2		
		Neutralizantes (≥ 20 % de inhibición)	No neutralizantes (< 20 % de inhibición)	Total
Ensayo Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S	≥ 15 U/mL	429	4	443
	< 15 U/mL	55	26	81
	Total	484	40	524

	Punto estimado	IC del 95 %
CPP	88.87 %	85.76 - 91.50 %
CPN	90.00 %	76.24 - 97.21 %
VPP	99.10 %	97.74 - 99.64 %
VPN*	n.a.	n.a.

\* Análisis centrado solo en el VPP; todos las muestras incluidas se obtuvieron de pacientes con infección por SARS-CoV-2 confirmada por PCR. Por lo tanto, el VPN no es aplicable.

Este estudio demostró que las muestras con un resultado de  $\geq 15$  U/mL tenían una probabilidad del 99.10 % de contener anticuerpos inhibidores del SARS-CoV-2 tal como se determinó con el ensayo de referencia para la detección de anticuerpos inhibidores.

#### Correlación de los resultados del ensayo con la capacidad de neutralización del suero

El ensayo Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S se comparó con un ensayo de seudoneutralización basado en VSV (virus de la estomatitis vesicular).<sup>22</sup> Los resultados de las 15 muestras clínicas de pacientes se resumen en la tabla siguiente:

		Ensayo de seudoneutralización		
		Positivo	Indeterminado	Negativo
Ensayo Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S	≥ 0.8 U/mL	12	0	0
	< 0.8 U/mL	1	1	1

Tasa de concordancia positiva: 92.3 %

El cálculo de los valores predictivos no se realizó a causa del escaso número de muestras y la consiguiente falta de relevancia estadística.

En un estudio clínico aleatorizado controlado con placebo sobre el uso de Tocilizumab en pacientes hospitalizados con neumonía severa causada por COVID-19<sup>24</sup>, las muestras se analizaron para determinar la capacidad de neutralización de virus mediante un ensayo funcional in vitro de neutralización completa del virus (Viroclinics, Holanda) y títulos de anticuerpos frente al RBD del SARS-CoV-2 S1 (ensayo Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S). Los resultados de neutralización obtenidos se compararon con los resultados del ensayo Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S. Esta comparación se llevó a cabo solo para el grupo de placebo para evitar una posible confusión con los supuestos efectos del tratamiento.

La cohorte de muestras incluía 206 muestras de 111 pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2 confirmada con PCR y neumonía grave causada por COVID-19. Se recogieron hasta 3 muestras de cada paciente desde la visita inicial (media de 11 días desde la aparición de los síntomas, intervalo de 2 a 30 días) hasta 28 o 60 días después de la participación. La presencia de un 80 % de neutralización (NT80) con una dilución de la muestra de 1:8 o superior identificó la neutralización funcional del virus in vitro. La comparación de los resultados del ensayo Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S se llevó a cabo mediante la aplicación de dos umbrales cualitativos distintos: uno que representaba el punto de decisión para identificar la presencia de anticuerpos específicos del RBD (0.8 U/mL, punto de decisión médica del ensayo para definir los resultados reactivos) y otro basado en una correlación optimizada con detección de efectos inhibidores (15 U/mL).

		NT completa del virus		
		Neutralizantes (NT80 ≥ 1:8)	No neutralizantes	Total
Ensayo Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S	≥ 0.8 U/mL (reactivo)	187	1	188
	< 0.8 U/mL (no reactivo)	6	12	18
	Total	193	13	206

	Punto estimado	IC del 95 %
CPP	95.9 %	93.4 - 98.9 %
CPN	92.3 %	64.0 - 99.8 %
VPP	99.5 %	97.1 - 100 %
VPN**	n.a.	n.a.

\*\* No se recomienda la predicción de la ausencia de neutralización basada en la ausencia de anticuerpos específicos del RBD puesto que los anticuerpos neutralizantes también pueden dirigirse a otras proteínas aparte del RBD. Por lo tanto, el VPN no es aplicable.

La aplicación de un umbral de 15 U/mL a los resultados del ensayo Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S dio lugar a un VPP del 100 %:

		NT completa del virus		
		Neutralizantes (NT80 ≥ 1:8)	No neutralizantes	Total
Ensayo Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S	≥ 15 U/mL	194	0	194
	< 15 U/mL	29	13	42
	Total	193	13	206

	Punto estimado	IC del 95 %
CPP	85.0 %	79.1 - 89.7 %
CPN	100 %	75.3 - 100 %
VPP	100 %	97.8 - 100 %
VPN**	n.a.	n.a.

\*\* No se recomienda la predicción de la ausencia de neutralización basada en la ausencia de anticuerpos específicos del RBD puesto que los anticuerpos neutralizantes también pueden dirigirse a otras proteínas aparte del RBD. Por lo tanto, el VPN no es aplicable.

En este estudio, las muestras con un resultado de  $\geq 15$  U/mL tenían una probabilidad del 100 % de conseguir una neutralización in vitro del SARS-CoV-2 tal como se determinó con el método aplicado de NT completa del virus.

En un estudio del Vitalant Research Institute (CA, EE. UU.) que investigaba el plasma convaleciente de COVID-19 para determinar la capacidad de neutralización, se analizaron las donaciones de plasma de donantes convalecientes después de una infección por SARS-CoV-2 para establecer el potencial de neutralización completa del virus in vitro (ensayo de neutralización por reducción de placas (PRNT) de BROAD Institute, EE. UU.). La presencia de un 50 % de neutralización (NT50) con una dilución de la muestra de  $> 1:20$  identificó la neutralización funcional del virus in vitro.

Se analizaron 390 donaciones, incluidos paneles de muestras transversales y longitudinales y se compararon con los resultados obtenidos con el ensayo Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S. La comparación de los resultados del ensayo Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S se llevó a cabo mediante la aplicación de dos umbrales distintos: uno que representaba el punto de decisión para identificar la presencia de anticuerpos específicos del RBD (0.8 U/mL, punto de decisión médica del ensayo para definir los resultados reactivos) y otro basado en una correlación optimizada con detección de efectos inhibidores (15 U/mL).

		PRINT de BROAD		
		Neutralizantes (NT50 ≥ 1:20)	No neutralizantes	Total
Ensayo Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S	≥ 0,9 U/mL (reactivo)	208	4	208
	< 0,9 U/mL (no reactivo)	2	28	30
	Total	208	32	200

	Punto estimado	IC del 95 %
CPP	99,4 %	98,0 - 99,9 %
CPN	87,5 %	71,0 - 96,5 %
VPP	99,9 %	97,2 - 99,7 %
VPN**	n.d.	n.d.

\*\* No se recomienda la predicción de la ausencia de neutralización basada en la ausencia de anticuerpos específicos del RBD puesto que los anticuerpos neutralizantes también pueden dirigirse a otras proteínas aparte del RBD. Por lo tanto, el VPN no es aplicable.

La aplicación de un umbral de 15 U/mL a los resultados del ensayo Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S dio lugar a un VPP del 100 % (IC del 95 %: 99,9-100 %):

		PRINT de BROAD		
		Neutralizantes (NT50 ≥ 1:20)	No neutralizantes	Total
Ensayo Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S	≥ 15 U/mL	221	0	221
	< 15 U/mL	27	22	59
	Total	228	22	200

	Punto estimado	IC del 95 %
CPP	92,5 %	89,2 - 95,0 %
CPN	100 %	89,1 - 100 %
VPP	100 %	99,9 - 100 %
VPN**	n.d.	n.d.

\*\* No se recomienda la predicción de la ausencia de neutralización basada en la ausencia de anticuerpos específicos del RBD puesto que los anticuerpos neutralizantes también pueden dirigirse a otras proteínas aparte del RBD. Por lo tanto, el VPN no es aplicable.

En este estudio sobre plasma convalescente, las muestras con un resultado de ≥ 15 U/mL tenían una probabilidad del 100 % (IC del 95 %: 99,9-100 %) de conferir neutralización in vitro del SARS-CoV-2 tal como se determinó con el método de PRINT aplicado.

#### Cribado de plasma convalescente para el tratamiento de paciente hospitalizados con COVID-19

El ensayo Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S ha sido incluido en la autorización de uso de emergencia (EUA) de la FDA de EE. UU. que permite el uso de emergencia de plasma convalescente para el tratamiento de pacientes hospitalizados con COVID-19.<sup>24</sup> El ensayo ha sido autorizado para su uso con el propósito de cualificar el plasma de convalescencia con títulos altos de COVID-19 para la fabricación de plasma convalescente de COVID-19. La FDA de EE. UU. definió el valor ≥ 132 U/mL como el valor de corte para la cualificación del plasma convalescente con títulos altos de COVID-19.

Esta EUA estará en vigor hasta que concluya la declaración de que existen circunstancias que justifican la autorización del uso de emergencia de fármacos y productos biológicos durante la pandemia de COVID-19 en virtud de la sección 564(b)(2) de la ley o se revoque la EUA en virtud de la sección 564(g) de la ley. Para conocer la situación actual, consulte el sitio web de la FDA de EE. UU.

#### Referencias bibliográficas

- Ye Z-W, Yuan S, Yuan K-S, et al. Zoonotic origins of human coronaviruses. *Int J Biol Sci* 2020 Mar 15;16(10):1686-1697.
- Transmission of SARS-CoV-2: Implications for infection prevention precautions [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 14]. Available from: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/transmission-of-sars-cov-2-implications-for-infection-prevention-precautions>

- Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020 20;382(8):727-733.
- Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 2020 15;395(10223):514-523.
- Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med* 2020 Mar 10.
- Zhou R, Li F, Chen F, et al. Viral dynamics in asymptomatic patients with COVID-19. *International Journal of Infectious Diseases* 2020 Jul 1;96:288-290.
- He X, Lau EHY, Wu P, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nature Medicine* 2020 May;26(5):672-675.
- Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, et al. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro Surveill* 2020 Mar 12;25(10).
- Gao M, Yang L, Chen X, et al. A study on infectivity of asymptomatic SARS-CoV-2 carriers. *Respir Med* 2020 Aug;169:106026.
- Yu P, Zhu J, Zhang Z, et al. A Familial Cluster of Infection Associated With the 2019 Novel Coronavirus Indicating Possible Person-to-Person Transmission During the Incubation Period. *J Infect Dis* 2020 11;221(11):1757-1761.
- Liu Z, Chu R, Gong L, et al. The assessment of transmission efficiency and latent infection period on asymptomatic carriers of SARS-CoV-2 infection. *International Journal of Infectious Diseases* 2020 Jun 13.
- Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol* 2020;5(4):562-569.
- Xu H, Zhong L, Deng J, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci* 2020 Feb 24;12(1):1-5.
- Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* 2020 13;367(6483):1260-1263.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020 16;181(2):271-280.e8.
- Centers for Disease Control and Prevention. Interim Guidelines for COVID-19 Antibody Testing [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [cited 2020 Jun 4]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antibody-tests-guidelines.html>
- Long Q-X, Liu B-Z, Deng H-J, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med* 2020 Apr 29.
- Lou B, Li T-D, Zheng S-F, et al. Serology characteristics of SARS-CoV-2 infection since exposure and post symptom onset. *Eur Respir J* 2020 May 19;2000763.
- Zhao J, Yuan Q, Wang H, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis* 2020 Mar 28.
- Tuallion E, Bolleré K, Pisoni A, et al. Detection of SARS-CoV-2 antibodies using commercial assays and seroconversion patterns in hospitalized patients. *Journal of Infection* 2020 Jun 3.
- Luchinsinger LL, Ransegnola B, Jin D, et al. Serological Analysis of New York City COVID-19 Convalescent Plasma Donors [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2020 Jun [cited 2020 Jun 23]. Available from: <http://medrxiv.org/lookup/dol/10.1101/2020.06.08.20124792>
- Salazar E, Kuchipudi SV, Christensen PA, et al. Relationship between Anti-Spike Protein Antibody Titers and SARS-CoV-2 In Vitro Virus Neutralization in Convalescent Plasma [Internet]. *Immunology*; 2020 Jun [cited 2020 Jun 13]. Available from: <http://biorxiv.org/lookup/dol/10.1101/2020.06.08.138990>

## Anexo E:

### AUTORIZACIÓN PARA EJECUCIÓN DE TRABAJO DE TESIS

Por el presente documento se autoriza al bachiller en Tecnología Médica Mayda Isabel Cucho Gamboa, la ejecución de su proyecto de tesis titulado: *“Verificación de la sensibilidad y especificidad de la prueba Elecsys ANTI-SARS-COV-2S en el analizador inmunológico Cobas e411, Lima 2022”*.

Motivo por el cual, se le brinda autorización para el uso de las instalaciones de Precisa Laboratorio Clínico de la sede Clínica El Golf, así mismo también tendrá acceso a la información y resultados del protocolo de verificación de métodos cualitativos de la prueba Elecsys Anti SARS CoV 2 S realizado entre los meses de junio a julio del 2021, en el área de inmunología de Precisa Laboratorio Clínico de la sede Clínica El Golf; y la documentación necesaria para la ejecución de la investigación con motivos de la obtención del título profesional por la modalidad de Tesis.

Lima 19 de abril del 2022



---

DRA. CYNTHIA MÁRQUEZ SERRANO  
Médico Patólogo Clínico  
Directora Médica de Precisa Laboratorio Clínico