



**Universidad de Valladolid**  
**Grado en Enfermería**  
**Facultad de Enfermería de Valladolid**

**UVa**

**Curso 2020-2021**

**Trabajo de Fin de Grado**

**Métodos de diagnóstico directo e  
indirecto en Microbiología Clínica**

**Gabriela Patrycja Kinel**

**Tutores: María Purificación Gutiérrez  
Rodríguez y Gabriel Alberto March Rosselló**

## **Resumen**

La Microbiología Clínica es una ciencia cuya finalidad es identificar la etiología del agente responsable de una infección. El diagnóstico microbiológico de laboratorio se basa en la demostración de la presencia del agente productor o incluso de la huella que este deja en el organismo. La necesidad de reivindicar la capacidad de esta ciencia de concluir en un diagnóstico eficaz y correcto es notable, ya que numerosas enfermedades infecciosas encuentran su tratamiento adecuado y por lo tanto un pronóstico favorable, gracias a este análisis y posterior informe de laboratorio. La búsqueda del microorganismo patógeno causante de la enfermedad, conlleva una serie de pasos, y el primero de ellos es, la recogida de la muestra a estudiar por los profesionales de Enfermería. La relevancia de la microbiología clínica ha ido creciendo durante los años y en la actualidad es imprescindible para la diagnosis de una gran parte de patógenos causantes de enfermedades. Actualmente el crecimiento del número de bacterias multirresistentes, microorganismos complicados de tratar y la aparición de nuevos patógenos crean una gran dificultad en el momento de comenzar un tratamiento y la aparición del SARS-Cov-2 es la demostración de ello.

**Palabras Clave:** Microbiología Clínica; diagnóstico directo; diagnóstico indirecto; muestra microbiológica; laboratorio; patógenos.

## **Abstract**

Clinical Microbiology is a discipline that identifies the aetiology of the agent responsible for an infection. Microbiological laboratory diagnosis is based on the demonstration of the presence of the causative agent or even the trace it leaves in the organism. The capacity of analysis and subsequent laboratory reporting of this discipline to conclude an effective and correct diagnosis is remarkable, as numerous infectious diseases find their appropriate treatment and therefore a favourable prognosis. The search for the pathogenic microorganism causing the disease involves a series of steps, the first of which is the collection of the sample to be studied by nursing professionals. Clinical microbiology has an increasing relevance in providing diagnosis, and it is nowadays essential for rapid and accurate diagnosis for a large number of disease-causing pathogens. Currently, the growth in the number of multi-resistant bacteria, microorganisms that are complicated to treat and the appearance of new pathogens create great difficulty when starting treatment and the appearance of SARS-Cov-2 is proof of this.

**Keywords:** clinical microbiology; direct diagnosis; indirect diagnosis; microbiological sample; laboratory; pathogen

## ÍNDICE

1. Introducción .....	1
2. Objetivos .....	5
2.1. Objetivo general .....	5
2.2. Objetivos específicos.....	5
3. Metodología .....	5
4. Desarrollo y discusión .....	7
4.1. La microbiología clínica: previo al análisis, el procedimiento de recogida de muestras por profesionales de enfermería.....	7
4.1.1. Muestras del aparato respiratorio: Tracto respiratorio superior .....	8
4.1.2. Muestras del aparato respiratorio: Tracto respiratorio Inferior .....	9
4.1.3. Muestras de heces.....	9
4.1.4. Muestras de urocultivo.....	9
4.1.5. Muestra de hemocultivo.....	10
4.2. El funcionamiento del laboratorio de microbiología.....	10
4.2.1. Diagnóstico microbiológico directo.....	12
4.2.2. Diagnóstico microbiológico indirecto.....	15
4.3. Enfermedades infecciosas de interés, su método de diagnóstico y tratamiento.....	16
4.3.1. Hepatitis C.....	17
4.3.2. Neumonía.....	18
4.3.3. Tuberculosis.....	20
4.4. El papel de la microbiología clínica durante la pandemia por Sars-Cov-2019.....	23
5. Conclusiones.....	24
6. Bibliografía.....	26

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Enfermedades infecciosas, métodos de diagnóstico directo e indirecto y los diferentes tratamientos que se van a tratar en el desarrollo.....	2
<b>Tabla 2.</b> Tipos de métodos de Diagnóstico Directo Tradicional en Microbiología Clínica.....	12
<b>Tabla 3.</b> Tipos de Diagnóstico Directo no Tradicional en Microbiología Clínica.....	14
<b>Tabla 4.</b> Tipos de antibiograma en Microbiología Clínica.....	15

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Aspectos fundamentales en la recogida de muestras para analizar.....	7
<b>Figura 2.</b> Etapas del ciclo diagnóstico en el laboratorio de Microbiología.....	11
<b>Figura 3.</b> Gráfica en porcentajes sobre la relación entre la etiología de la neumonía y la gravedad de la infección.....	19

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

**PCR:** Reacción en cadena de la Polimerasa

**TTO:** Tratamiento

**Tª:** Temperatura

**VHC:** Virus de la Hepatitis C

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**TB:** Tuberculosis

**ADN:** Ácido Desoxirribonucleico

**ARN:** Ácido Ribonucleico

**ELISA:** Enzimoinmunoanálisis de adsorción

## 1. INTRODUCCIÓN:

La Microbiología Clínica es una ciencia cuya finalidad es identificar la etiología del agente responsable de una infección. La realización de los diferentes estudios utilizando los numerosos métodos de diagnóstico que existen, servirán para la elaboración de drogas o medicamentos que van a combatir las infecciones.<sup>(1)</sup>

El diagnóstico microbiológico se basa en el estudio de los síntomas y en la demostración de la presencia del agente productor o incluso de la huella que este deja en el organismo. En numerosas ocasiones el diagnóstico clínico es presuntivo, y por lo tanto deberá de confirmarse por el diagnóstico de laboratorio.<sup>(1)</sup>

El desarrollo de esta ciencia a lo largo de los años ha sido crucial para poder identificar los diferentes patógenos y combatirlos. En la actualidad existe una gran variedad de herramientas que facilitan identificar los múltiples agentes infecciosos que producen diversas enfermedades y que hacen de esta ciencia, una imprescindible para tratar las patologías con más exactitud y adecuándose el tratamiento a cada una de ellas.<sup>(1)</sup>

El diagnóstico de la enfermedad por Hepatitis C es esencial para lograr la eliminación global de esta. El desarrollo del tratamiento con antivirales de acción directa (AAD) pangenotípicos, podría dar lugar a la cura de 71 millones de personas.<sup>(2)</sup>

La neumonía puede ser causada por diferentes tipos de microorganismos, por lo tanto, uno de los factores clave para manejar eficazmente la enfermedad, es detectar la etiología de la neumonía, de esta forma se obtendría el conocimiento de actuación de los diferentes patógenos que la causan. La adecuación temprana de la terapia antimicrobiana desencadena en un mejor pronóstico.<sup>(3)</sup>

La tuberculosis sigue siendo una de las enfermedades de mayor importancia en el mundo. El diagnóstico de esta, se ve muy retrasado al igual que el comienzo, por lo tanto, del tratamiento adecuado. El control a

nivel mundial, de esta patología se ve claramente afectado por la anterior razón. A pesar de la existencia del método de la baciloscopia, cuyas características, lo definen como el más rápido, sencillo y económico, esta técnica de diagnóstico se ve restringida debido a su escasa sensibilidad global. La rapidez de detección de la patología tiene una gran relevancia, debido a que uno de los objetivos principales es frenar la transmisión, aparte de comenzar un tratamiento adecuado. <sup>(4)</sup>

Actualmente y durante la pandemia causada por el coronavirus 2019, la microbiología clínica y sus métodos de diagnóstico tanto directo como indirecto son esenciales para detectar, mediante un test de antígenos (método directo) o una PCR (método indirecto) el Sars-Cov-2. Debido a esta razón, el papel de esta ciencia, ha cogido una gran relevancia para el control de la infección en la población. La recogida de la muestra y el diagnóstico son un primer paso para frenar, mediante confinamiento o cuarentena la transmisión de la enfermedad. El segundo paso, es el comienzo de un tratamiento que aún no es exacto.

*Tabla 1. Enfermedades infecciosas, métodos de diagnóstico directo e indirecto y los diferentes tratamientos que se van a tratar en el desarrollo.*

ENFERMEDADES INFECCIOSAS	MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO	DIFERENTES TRATAMIENTOS
<b>HEPATITIS C</b>	Diagnóstico directo: PCR  Diagnóstico indirecto: prueba ELISA	Antivirales de acción directa
<b>NEUMONÍA</b>	Diagnóstico directo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tinción de Gram y cultivo de muestras</li> </ul>	Varios tipos de antibiótico dependiendo del causante de infección por neumonía.  Neumococo: amoxicilina

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PCR</li> </ul> <p>Diagnóstico indirecto:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Detección de antígenos: Binax NOW S. pneumoniae</li> </ul>	
<b>TUBERCULOSIS</b>	<p>Diagnóstico directo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Baciloscopia</li> <li>• Cultivo</li> </ul> <p>Diagnóstico indirecto:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Detección mediante inmunocromatografía del antígeno MPT64</li> </ul>	<p>Los más comunes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Isoniacida</li> <li>• Rifampicina</li> <li>• Etambutol</li> <li>• Pirazinamida</li> </ul> <p>Tuberculosis resistente:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fluoroquinolonas</li> <li>• Amikacina</li> <li>• Capreomicina</li> </ul>

Se puede comprobar, que en los últimos años, las ciencias de la salud, exigen métodos de diagnóstico cada vez más rápidos y eficaces. De esta manera y debido al continuo avance de la tecnología, la finalidad de la microbiología clínica es diagnosticar en la mayor rapidez posible, y además los métodos han de ser eficaces, sensibles y sencillos. Esto supone un gran reto para esta ciencia y para la investigación. <sup>(5)</sup>

La búsqueda del microorganismo patógeno causante de la enfermedad, conlleva una serie de pasos, y el primero de ellos es, la recogida de la muestra a estudiar. Actualmente, los profesionales de Enfermería, son los encargados de la recogida de numerosas de esas muestras. La interpretación y la calidad del análisis de la muestra dependerán del

correcto procedimiento de recogida por parte, en muchas ocasiones, de Enfermería. <sup>(6)</sup>

La relevancia de la Microbiología Clínica ha ido creciendo durante los años y en la actualidad es imprescindible para la diagnosis de una gran parte de patógenos causantes de enfermedades. Existen numerosas evidencias de la importancia de esta ciencia, gracias a la cual se han podido identificar patógenos letales, tales como el Sars-Cov-2. En la lucha contra la pandemia, ha tenido y tiene un papel crucial. El método de la PCR para la detección de este agente infeccioso ha sido el primer paso, para la contención de la pandemia y para comenzar el tratamiento en las personas que resultaran positivas. La necesidad de reivindicar la importancia de la microbiología clínica es por lo tanto fundamental hoy en día. La realización de esta investigación presenta significativos beneficios para las ciencias de la salud y concretamente de la principal mencionada, al igual que para dar relevancia a los profesionales de Enfermería que son los encargados de realizar el primer paso de una cadena de identificación del microorganismo infeccioso, que es la recogida de la muestra. Los estudios realizados en los laboratorios microbiológicos desencadenan en el diagnóstico y final tratamiento y cura de los pacientes.

## **2. OBJETIVOS**

**2.1 Objetivo general:** Demostrar la importancia de la Microbiología Clínica, analizando las necesidades de esta para el correcto funcionamiento del análisis, mostrando su relevancia.

### **2.2 Objetivos específicos:**

- Analizar el papel de los profesionales de Enfermería en la recogida de muestras y la importancia de esta, para obtener el posterior análisis y diagnóstico de laboratorio de microbiología.
- Describir el funcionamiento de un laboratorio de microbiología y la importancia de su presencia en el día a día de los sanitarios.
- Identificar la importancia de los métodos de diagnóstico directos e indirectos gracias a los cuales se han podido diagnosticar diferentes enfermedades con importancia a nivel global.
- Describir los diferentes tratamientos que pueden ser llevados a cabo gracias al diagnóstico de las enfermedades tratadas en la investigación.
- Analizar el papel de la Microbiología Clínica en la actual pandemia por coronavirus-2019.

## **3. METODOLOGÍA**

El estudio realizado tiene como diseño una revisión bibliográfica sistemática, analizando y sintetizando así, la información encontrada en bases de datos disponibles y artículos basados en la evidencia científica. Se estudiarán los aspectos cuantitativos y cualitativos de estudios primarios adecuados al tema tratado, con el objetivo de redactar y resumir los datos más relevantes para la revisión.

El periodo de este estudio y de la información obtenida, estará comprendido entre el año 2011 y 2021, es decir, un periodo de 10 años, sin embargo, se mencionarán algunos aspectos o datos anteriores a estas fechas, con el fin de demostrar el avance existente en la actualidad de la

ciencia objeto de investigación, en comparación con años anteriores.

Las fuentes bibliográficas utilizadas serán fundamentalmente:

- Base de datos, PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
- Portal bibliográfico, Dialnet: <https://dialnet.unirioja.es/>
- Editorial de libros, Elsevier: <https://www.elsevier.com/es-es>

Los descriptores y operadores booleanos fueron:

- Diagnóstico AND hepatitis B
- Diagnóstico AND pneumococcus
- Diagnóstico AND tuberculosis
- Diagnóstico AND coronavirus
- Métodos de diagnóstico
- Microbiología y enfermería
- Tratamiento AND hepatitis B; tratamiento AND neumococo; tratamiento AND tuberculosis
- Diagnóstico AND coronavirus

Los criterios de inclusión de esta investigación se basaron en la información sobre el tema, de los últimos 10 años. Se marcaron también como criterio de inclusión, los artículos que fueran completos y de lectura accesible "free full text". Para simplificar la búsqueda, se aplicaron también los artículos que fueran revisiones sistemáticas o revisiones.

Se excluyeron los artículos fuera del tiempo marcado del estudio, es decir, los artículos publicados en 2011 y anteriores. Únicamente se utilizó información anterior, para justificar el avance de la Microbiología Clínica a lo largo de los años. No fueron seleccionados los artículos cuyos temas no hicieran referencia al desarrollo o justificación del estudio.

Para el desarrollo de la revisión sistemática se utilizaron programas, como el Microsoft Office Word y bases de datos anteriormente mencionadas.

## 4. DESARROLLO Y DISCUSIÓN

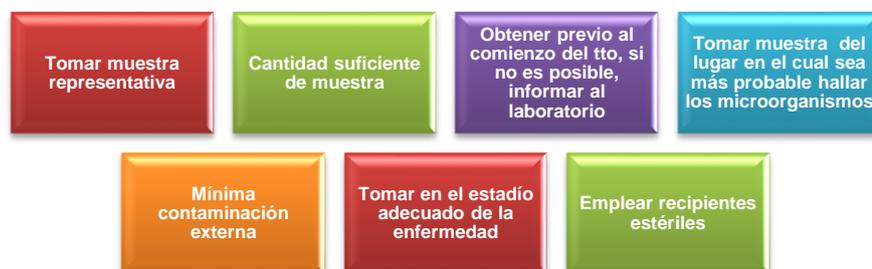
### 4.1 La microbiología clínica: previo al análisis, el procedimiento de recogida de muestras por profesionales de enfermería.

La ciencia ha demostrado que, los microbios se hallan en la naturaleza (el agua o la tierra), aunque también, son capaces de vivir en otro ser vivo de mayor tamaño y complejidad. En los humanos, los microbios se encuentran, en la piel, la mucosa de la faringe, en el tubo digestivo, en la uretra y en la vagina. En este caso, se trata de la flora bacteriana normal en los humanos. Sin embargo, existe otro tipo de microorganismos, los cuales, al entrar en contacto con otro organismo, se multiplican numerosas veces y lo colonizan, creando así, una infección. <sup>(7)</sup>

El objetivo de la Microbiología Clínica es identificar al patógeno que produce la infección, y para ello, es necesario proceder a la recogida de una muestra para que esta, posteriormente sea analizada. El lugar de análisis es el laboratorio de microbiología clínica, en el cual mediante los métodos de diagnóstico, es posible, diagnosticar y posteriormente tratar las enfermedades infecciosas. <sup>(8)</sup>

El control preanalítico es imprescindible para que la calidad de análisis en el laboratorio sea óptima. En primer lugar, el personal que va a recoger la muestra, siendo la mayor parte de las ocasiones, el personal de enfermería, debe de asegurarse de la correcta obtención de esta, comenzado por la elección del material adecuado; recipientes para ello o incluso técnicas de recogida. <sup>(8)</sup>

Aspectos fundamentales en el momento de la obtención:



*Figura 1. Aspectos fundamentales en la recogida de muestras para analizar.*

Las principales muestras recogidas por Enfermería son: <sup>(9)</sup>

---

#### 4.1.1 MUESTRAS DEL APARATO RESPIRATORIO: Tracto respiratorio superior

---

Exudado faríngeo:

- Recipiente:
  - Torunda estándar con medio de transporte (cultivo bacteriano y detección Ag Streptococcus pyogenes).
  - Torunda con medio de transporte para virus.
- Obtención de la muestra:
  - Utilizar depresor para inmovilizar la lengua.
  - Toma del área amigdalal y faringe posterior. Haciendo rotaciones sobretodo en zonas enrojecidas e inflamadas.
  - Evitar el contacto de la torunda con: úvula, mucosa bucal, labios o lengua.
  - Meter la torunda en el medio de transporte.
- Conservación y transporte:
  - Conservar a temperatura ambiente un máximo de 24 horas.
  - La torunda con medio para virus en temperatura de 2-8 °C.

Exudado nasal:

- Recipiente:
  - Torunda estándar con medio de transporte.
- Obtención de la muestra:
  - Humedecer la torunda con suero salino estéril.
  - Introducir en la fosa nasal, rotar, introducir en la otra y rotar de nuevo.

- Introducir en el medio de transporte.

---

#### **4.1.2 MUESTRAS DEL APARATO RESPIRATORIO: Tracto respiratorio inferior**

---

Espujo nasofaríngeo:

- Recipiente: estéril de boca ancha.
- Obtención de la muestra:
  - Se recomienda recogida a primera hora de la mañana.
  - Expectoración profunda. <sup>(9)</sup>

---

#### **4.1.3 MUESTRAS DE HECES**

---

- Recipiente: frasco estéril de boca ancha con rosca.
- Obtención de la muestra:
  - Directa: con depresor o espátula, se recoge una pequeña porción de heces recién emitidas. Si presentaran pus, moco, sangre o restos de mucosa, se recogería la muestra que lo contenga.
  - Mediante torunda: Introducir la torunda más allá del esfínter anal, girando y rotando. Posteriormente, se introduce en el envase de transporte.
- Volumen: de 1 a 2 gramos o 5 a 10 ml de heces líquidas.
- Conservación y transporte: las muestras deben de enviarse lo antes posible al laboratorio, si no se pudiera, se conservarían en una temperatura de 2 a 8°C, durante un máximo de 24 horas.<sup>(9)</sup>

---

#### **4.1.4 MUESTRA DE UROCULTIVO**

---

- Recogida por micción del paciente: el personal de enfermería, debe indicar al cliente, la manera correcta para realizar la recogida. Se

utiliza un frasco estéril de boca ancha, con rosca y sistema de vacío. Se recogerá la primera orina de la mañana. Se explicará que es importante la higiene de manos y de genitales antes de la obtención. Se desechará el primer chorro y se cerrará el recipiente al terminar la recolección.<sup>(9)</sup>

- Sondaje vesical: en ocasiones, es necesario obtener la muestra, mediante la técnica del sondaje vesical. El sondaje se realiza por el profesional de enfermería, de manera estéril. <sup>(9)</sup>

---

#### 4.1.5 MUESTRA DE HEMOCULTIVO

---

Los recipientes utilizados son dos frascos de hemocultivo, uno de ellos aerobio y otro anaerobio. El momento idóneo para la obtención de la muestra es el anterior a la administración del antibiótico e inmediatamente después del comienzo de la fiebre, es decir, durante pico de la fiebre.<sup>(9)</sup>

La sangre debe de ser extraída de una única venopunción, y es recomendable, extraer al menos dos hemocultivos (aerobio y anaerobio), de dos puntos de punción diferentes, no dejando que pase más de una hora entre la una y la otra.<sup>(9)</sup>

Para la recogida de la muestra, es necesario, realizar una correcta higiene de manos, y de esta manera preservar la asepsia. Los frascos deben rotularse, indicando cuál es el que fue extraído primero. Se despegan las pegatinas-etiqueta de los frascos para pegarlas al volante de petición. Al quitar la tapa plástica del tapón, es necesario desinfectar, antes de proceder a la extracción. Utilizando guantes y desinfectando la zona de la punción adecuadamente se procede a la técnica de venopunción.<sup>(9)</sup>

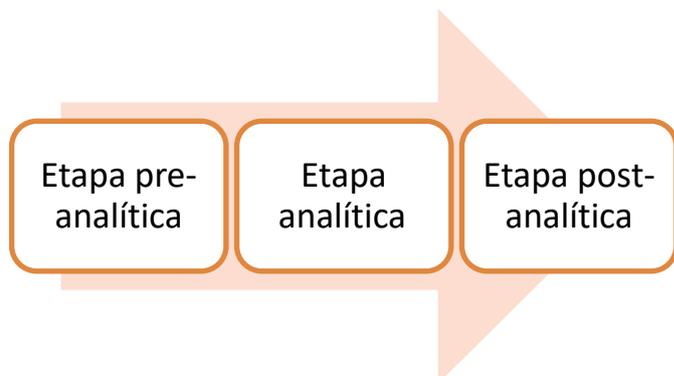
Una vez obtenida la muestra, es mandada para su análisis.

#### 4.2 El funcionamiento del laboratorio de microbiología

El principal objetivo de esta ciencia, es determinar la etiología de una infección. Los mejores resultados clínicos, requieren de una buena comunicación entre el médico tratante, enfermera o médico encargado de

la recogida de la muestra y el técnico especialista en laboratorio.<sup>(16)</sup>

El ciclo del diagnóstico, se divide en tres etapas diferentes:



*Figura 2. Etapas del ciclo diagnóstico en el laboratorio de Microbiología.*

- **Etapa pre-analítica:** en la cual el médico tratante diagnostica presuntivamente al paciente y por lo tanto solicita un estudio microbiológico que corrobore su sospecha. Es la etapa de la selección, recolección y transporte de la muestra.<sup>(16)</sup>

Para que el análisis sea correcto, la recolección y la manipulación de la muestra han de ser correctos. Para que esta etapa siga adelante con la etapa analítica, el tipo de muestra y la forma de recogida debe ser la apropiada para cada caso, asimismo las condiciones de transporte hacia el laboratorio de esta, la conservación debe ser la adecuada y las políticas del laboratorio tienen que ser respetadas.<sup>(16)</sup>

Existen otros factores importantes para la recolección y es que el período coincida con el período de mayor excreción del agente infeccioso. El lugar de obtención de muestra ha de ser representativo y la muestra debe de tener la suficiente cantidad para su análisis. El momento idóneo es el anterior descrito, aunque también es necesario tener en cuenta que la puesta en marcha de un tratamiento antimicrobiano supondría una disminución en el rendimiento de la prueba.<sup>(16)</sup>

- **Etapa analítica: diagnóstico microbiológico:** si la etapa anterior

no fuera correcta, el laboratorio puede rechazar una muestra, notificando al servicio del cual procede. Si en cambio, el pre-análisis es el adecuado, la muestra se registra en el sistema informático o libro de registro.<sup>(16)</sup>

Existen dos tipos de detección del agente o dos caminos a seguir, dependiendo del agente del que se trate, el método de diagnóstico microbiológico directo, en el cual se busca detectar directamente al patógeno causante de la enfermedad y el diagnóstico microbiológico indirecto, detectando la respuesta inmune generada por un microorganismo.<sup>(16)</sup>

#### 4.2.1 Diagnóstico microbiológico directo:

*Tabla 2. Tipos de métodos de Diagnóstico Directo Tradicional en Microbiología Clínica.<sup>(16)</sup>*

DIAGNÓSTICO DIRECTO TRADICIONAL	
<b>Observación directa de la muestra</b>	<p>Es posible observar bacterias, hongos, algunas estructuras parasitarias y virales.</p> <p>Exanimación microscópica directa al fresco</p> <p>Microscopía directa con tinciones: tinción Gram (positivo/negativo, morfología y agrupación)</p>
<b>Cultivo</b>	<p>Siembra e incubación artificiales</p> <p>Existen varios medios de cultivo: líquidos o caldos y los solidificados como el agar. Estos pueden ser enriquecidos, selectivos, diferenciales y especializados</p>

	<p>La elección del medio, está basada en el diagnóstico presuntivo realizado en la etapa de pre-analítica.</p>
<p><b>Identificación del organismo aislado</b></p>	<p>Observación de las características microscópicas de las colonias (morfologías y reacciones)</p> <p>Observación con tinción de la colonia (agrupación, afinidad tintorial y morfología)</p> <p>Estudios del comportamiento metabólico y bioquímico</p>

Tabla 3. Tipos de Diagnóstico Directo no Tradicional en Microbiología.<sup>(16)</sup>

	Métodos inmunológicos	Métodos basados en el ácido nucleico	Espectrometría de masa
<b>DIAGNÓSTICO DIRECTO NO TRADICIONAL</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EIA: detecta antígenos directamente desde la muestra</li> <li>• Inmunocromatografía: Una membrana de nitrocelulosa, teflón o nylon, que contiene un anticuerpo específico al antígeno debajo de la almohadilla que posee y por encima de la membrana otro, así el reactivo detector y el reactivo de captura se encuentran y se muestra la línea en la membrana superior.</li> <li>• Aglutinación con partículas de látex</li> <li>• Inmunofluorescencia</li> </ul>	<p>Técnicas que detectan y cuantifican pequeñas cantidades de ADN o ARN. El más conocido es la reacción en cadena de Polimerasa (PCR)</p>	<p>Análisis de las proteínas y del espectro de un microorganismo cultivado</p>

Cuando se realiza un diagnóstico bacteriológico de las infecciones, el informe microbiológico normalmente incluye la identificación bacteriana a nivel de especie y el antibiograma. El antibiograma es la determinación de la sensibilidad de las bacterias a los antibióticos. Existen principalmente tres métodos para llevar a cabo el antibiograma:

*Tabla 4. Tipos de antibiograma en Microbiología Clínica.<sup>(16)</sup>*

SUSCEPTIBILIDAD MICROBIANA	
<b>Difusión con disco</b>	Difusión de un antimicrobiano impregnado en un disco de papel, sobre una placa de agar sembrada con el microorganismo. Si fuera sensible sufre la inhibición de su crecimiento alrededor del disco.
<b>Epsilometría o E-test</b>	Identifica la concentración mínima del antimicrobiano que es capaz de inhibir el crecimiento de un microorganismo.  Una tira plástica impregnada con el antimicrobiano, se pone en contacto con agar con el microbio. El antimicrobiano difunde en el agar inhibiendo el crecimiento microbiano alrededor de la tira.
<b>Dilución</b>	Obtención de la susceptibilidad bacteriana mediante la dilución seriada de un antimicrobiano en un medio líquido o sólido.

#### **4.2.2 Diagnóstico microbiológico indirecto**

El estudio serológico permite el detectar de manera indirecta a un agente infeccioso, gracias a los anticuerpos específicos generados

en el organismo de la persona infectada. Las técnicas de ELISA, de inmunofluorescencia indirecta y de floculación son las más utilizadas.<sup>(16)</sup>

- **Etapa post-analítica:** los resultados obtenidos durante el análisis de la o las muestras, son registrados en un programa informático y realizando un informe sobre el diagnóstico. Este informe puede ser visualizado por el personal de laboratorio y el médico tratante.<sup>(16)</sup>

Se puede por lo tanto comprobar la importancia de todos los pasos a seguir para la consecución de un diagnóstico adecuado. Existe la necesidad de corroborar el diagnóstico presuntivo del médico tratante, por lo tanto, en un entorno hospitalario, el médico ve al paciente, en consiguiente, realiza sus conclusiones y expresa la necesidad de la recolección de la muestra adecuada, consensuando con el laboratorio de microbiología. La enfermera u otro sanitario recoge la muestra a analizar y esta es llevada en condiciones óptimas hasta el laboratorio donde esta es analizada. A continuación y después de la etapa final y de la publicación del informe de laboratorio, el profesional de medicina realiza la elección del tratamiento adecuado para el paciente. Por todo ello, el paso por el laboratorio de microbiología es clave durante el proceso de diagnóstico y tratamiento.

#### **4.3 Enfermedades infecciosas de interés, su método de diagnóstico y tratamiento.**

El siguiente paso, después de la recogida correcta de la muestra y su transporte al laboratorio de microbiología, es el análisis de esta; mediante diferentes métodos de diagnóstico microbiológico, el diagnóstico de la enfermedad infecciosa y finalmente, y gracias a todo este proceso, aplicar un tratamiento efectivo y eficaz para luchar contra la enfermedad.

La importancia de la microbiología clínica es tal, que enfermedades que afectan actualmente a miles de personas en el mundo, son detectadas con precisión gracias a esta. Por ello, es necesario que su papel a nivel global, sea reconocido.

Es de interés conocer algunas de las infecciones más comunes, cuyos patógenos son reconocidos mediante procedimientos en laboratorios microbiológicos, para comprender que esta ciencia podría considerarse la base del diagnóstico de numerosas enfermedades y la importancia que conlleva, la accesibilidad a este tipo de pruebas diagnósticas.

#### **4.3.1 Hepatitis C**

La Hepatitis C es una enfermedad inflamatoria del hígado, causada por el virus de la hepatitis C (VHC). Puede presentarse en forma aguda; infección de corta duración, o crónica; la cual puede durar toda la vida del paciente, causando graves problemas de salud, como la cirrosis, cáncer de hígado o incluso la muerte. <sup>(10)</sup>

Actualmente, el VHC es detectado siguiendo el proceso de dos pasos, en primer lugar, se realiza una detección de anticuerpos frente a este virus y en segundo lugar, se procede a la prueba del ácido nucleico (NAT) para de esta manera confirmar una infección activa. <sup>(11)</sup> Las dos pruebas están basadas en un análisis de sangre y por lo tanto, el método de obtención de la muestra, es la extracción sanguínea realizada por Enfermería. En cuanto a la prueba serológica, el método de diagnóstico indirecto, ELISA es el utilizado. Contienen péptidos sintéticos o recombinantes, frente a los cuales, se miden los IgG que tiene la muestra. En muchos casos se incluyen antígenos derivados de la nucleocápside (c22-3), de la región no estructural NS3/NS4 y de alguna parte de NS5. Se ha detectado respuesta de tipo IgM contra el antígeno core, NS3 y NS4. <sup>(12)</sup> Las técnicas de Amplificación de Ácidos Nucleicos o reacción en cadena de la polimerasa o PCR, se usan para la detección del ARN del virus.

Gracias a la detección precisa de esta enfermedad, es posible elaborar un tratamiento específico para esta, ya que existen 6 genotipos principales y un séptimo individual. En base a este hecho, es necesario identificar la infección para una adecuada selección y efectividad de tratamiento antiviral. El objetivo del tratamiento es prevenir las complicaciones a nivel hepático, mejorar la calidad de vida, eliminar estigma y evitar la

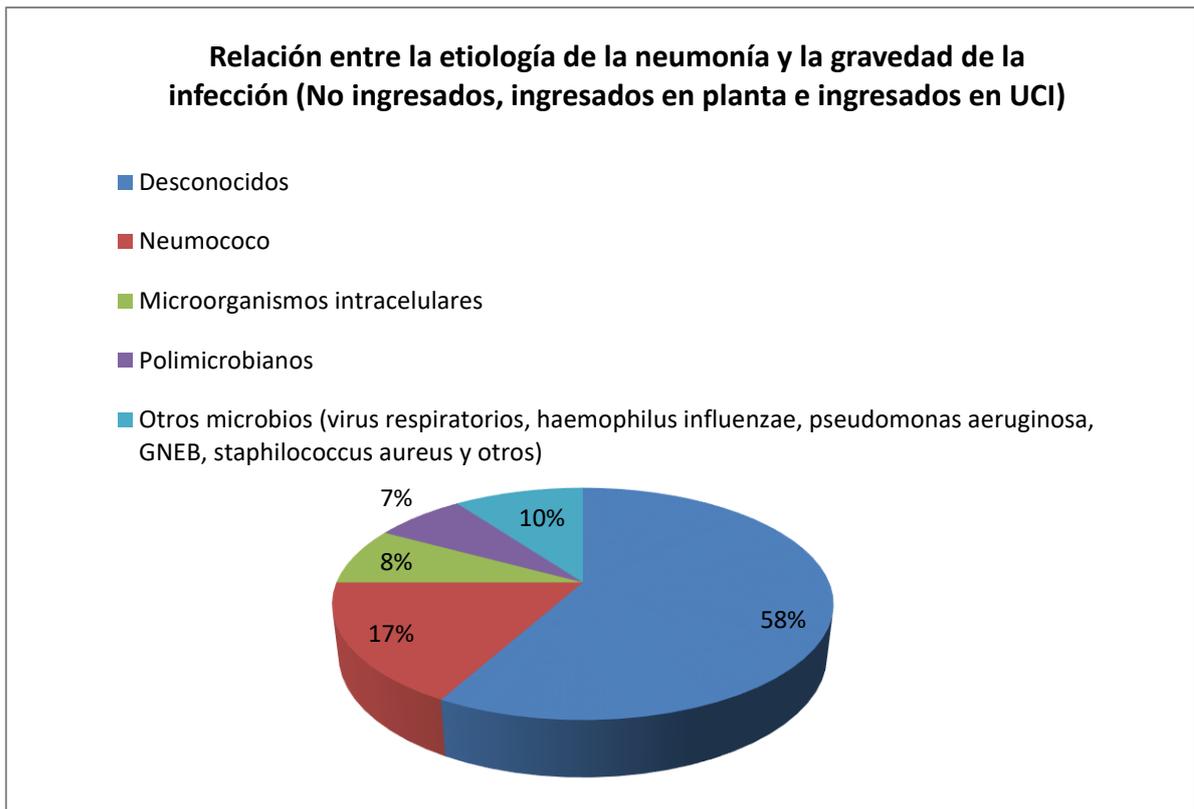
transmisión posterior del VHC. Los antivirales de acción directa (AAD) son actualmente los medicamentos de elección. <sup>(12)</sup>

El diagnóstico de la Hepatitis C es esencial para lograr la eliminación global de esta. La detección de anticuerpos tiene un bajo coste comparado con la prueba NAT. En numerosos pacientes con resultado positivo en anticuerpos, no logran realizar la posterior prueba y de esta manera se pierde su seguimiento y a su vez la estrategia de eliminación de la OMS se ve afectada. Mejorar el acceso a diagnósticos rápidos y simples, mejoraría el pronóstico de muchos pacientes y también, a consecuencia de este hecho, se encaminaría al mundo a la eliminación de esta enfermedad. <sup>(2, 11)</sup>

#### **4.3.2 Neumonía**

La neumonía puede ser causada por diferentes tipos de microorganismos que afectan principalmente al pulmón, por lo tanto, uno de los factores clave para manejar eficazmente la enfermedad, es detectar su etiología. Existen numerosos avances en terapias antimicrobianas, en las pruebas de diagnóstico microbiológico y medidas de prevención, sin embargo, la neumonía sigue siendo la principal causa de muerte por enfermedades infecciosas en el mundo. <sup>(3)</sup>

Un estudio español sobre la relación entre la etiología microbiana de la neumonía adquirida en la comunidad y la gravedad de la infección, demuestra que en la mayoría de los casos el agente causante es el neumococo, seguido de los microorganismos intracelulares y de los polimicrobianos. <sup>(3)</sup>



*Figura 3. Gráfica en porcentajes sobre la relación entre la etiología de la neumonía y la gravedad de la infección.<sup>(3)</sup>*

Para el diagnóstico de la neumonía, causada por el patógeno *Streptococcus pneumoniae* se realiza:

- **Tinción de Gram y cultivo de muestras biológicas:** es el método directo más tradicional para la detección de los microbios. Previo al cultivo, se realiza una recogida de muestra de esputo o una muestra de hemocultivo. Después se procesa, realizando la tinción Gram de la muestra a analizar. El momento adecuado para recoger las muestras es anterior al comienzo del tratamiento con antibiótico o transcurridas menos de 24 horas desde el inicio de este.<sup>(13)</sup>
- **Test de amplificación del ADN (PCR):** la importancia de la prueba de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) va en aumento en la actualidad. Gracias a esta herramienta diagnóstica, es posible detectar mínimas cantidades de ADN del patógeno de interés. La PCR se puede realizar en sangre fresca con EDTA o muestra de

sangre seca, o en esputo.<sup>(13)</sup>

- **Detección de antígenos: Binax NOW S. pneumoniae:** se trata de un ensayo inmunocromatográfico en orina. Es un diagnóstico rápido de detección del polisacárido C del neumococo en orina.<sup>(13)</sup>

Gracias a los métodos de diagnóstico mencionados, es posible comenzar un tratamiento eficaz, contra el neumococo en este caso. Sin embargo, estas pruebas conllevan en numerosas ocasiones, dificultades varias y por lo tanto, usualmente, el tratamiento que se comienza es utilizando un antibiótico de amplio espectro, abarcando de esta manera, gran cantidad de gérmenes.

La incidencia alta y prevalencia del neumococo en España, desembocan en un comienzo de tratamiento con amoxicilina a dosis altas ante la sospecha de la infección por este patógeno.<sup>(14)</sup>

De este modo, es demostrado que, la necesidad en la mejora de la rapidez y eficacia del diagnóstico es esencial para el comienzo de un tratamiento adecuado, lo cual es dificultoso hoy día.

Actualmente el crecimiento del número de bacterias multirresistentes, microorganismos complicados de tratar y la aparición de nuevos patógenos crean una gran dificultad en el momento de comenzar un tratamiento adecuado contra el microorganismo causante de la enfermedad.<sup>(3)</sup>

#### **4.3.3 Tuberculosis**

La infección provocada por un bacilo perteneciente a esta enfermedad, actúa creando o desarrollando tubérculos o nódulos en los tejidos infectados de los órganos del cuerpo, de los cuales, los más afectados suelen ser los pulmones. La tuberculosis (TB), sigue siendo una de las enfermedades de mayor importancia en el mundo. Aunque esta tenga un mayor impacto en países con menos recursos económicos y sociales, el actual y continuo movimiento migratorio desencadena una lucha en los países más ricos contra esta patología.<sup>(4)</sup>

Tradicionalmente, el diagnóstico de la TB estaba basado en la microscopía, en el cultivo y la identificación fenotípica. Hoy día, las técnicas de biología molecular, se han convertido en un método de diagnóstico rápido de la TB pulmonar y extrapulmonar.<sup>(4)</sup>

La observación de los bacilos ácido-alcohol resistentes mediante tinciones Ziehl-Neelsen o con auramina; la baciloscopia, ha demostrado ser un método sencillo y rápido. Sin embargo esta prueba se ve restringida en áreas en las cuales la incidencia de infección es baja y en las formas extrapulmonares de esta. En el caso de España, es un país que tiene un número bajo de contagios y casos, por lo tanto su utilidad es limitada.<sup>(4)</sup>

A pesar de las ventajas de la baciloscopia, el cultivo sigue siendo el método de referencia del diagnóstico de un amplio espectro de especies de microbios que causan la tuberculosis. Aunque esta prueba, también tiene su factor negativo, y es el tiempo. El bacilo tuberculoso crece de manera lenta, por lo tanto el diagnóstico se ve retrasado.<sup>(4)</sup>

La enfermera debe indicar que la muestra necesaria para realizar el siguiente análisis, debe ser recogida por el paciente, en ayunas y realizando una higiene bucal, la cual no incluya pasta de dientes ni enjuagues. Se le indica que debe de toser varias veces antes de recoger el esputo, el cual se analizará a continuación.

Lograr el diagnóstico rápido de la TB activa es uno de los objetivos de los últimos años. Para ello, se han intentado mejorar los métodos convencionales, aunque también, se estudiaron métodos genotípicos, proteómicos o micobacteriófagos. Uno de estos estudios, se basa en la detección inmunocromatográfica de la producción del antígeno MPT64. También existe un método molecular, el cual fue de referencia durante años, y es el uso de sondas de ADN quimioluminiscentes combinado con los sistemas de cultivo automatizados, logran una sensibilidad y especificidad del 99%.

En la actualidad, los métodos más utilizados se basan en la amplificación de la secuencia de ADN específicas, un análisis de estas y uno más

durante la postamplificación.<sup>(4)</sup>

La recogida de muestras de hemocultivo es necesaria para realizar los estudios anteriores. Es realizada por los profesionales de enfermería.

Una vez diagnosticada, la tuberculosis, es tratada dependiendo de una serie de factores como lo son, la edad, el estado de salud general, la resistencia a la medicación y la ubicación de la infección en el organismo. De manera general, es normal que el comienzo del tratamiento sea basado en un antibiótico que se tomaría de seis a nueve meses. Los fármacos más utilizados para combatir la infección activa o latente son: <sup>(15)</sup>

- Isoniacida
- Rifampicina
- Etambutol
- Pirazinamida

Si se tratara de una tuberculosis resistente, los fármacos más adecuados serían, las fluoroquinolonas o inyectables, tales como la amikacina o capreomicina.<sup>(15)</sup>

Por lo tanto la rapidez diagnóstica juega un papel muy relevante, para obtener el control de la enfermedad y de esta manera, conseguir cortar la cadena de transmisión. La cadena, se rompe mediante el aislamiento, el tratamiento o incluso el estudio de los contactos de la persona infectada. El obstáculo que caracteriza el nivel de control mundial de la enfermedad, es el retraso en el diagnóstico. Demostrando de esta manera la relevancia de este, desencadenante de los siguientes procesos a tomar.

Los ejemplos de estas enfermedades importantes para el mundo concluyen y sirven para reflexionar sobre el hecho de lo que supondría el perfeccionamiento del diagnóstico de estas, y de las demás afecciones, las cuales también pasan por un diagnóstico y posterior tratamiento. Este objetivo culminaría en su cumplimiento mediante el estudio y la investigación continua de los métodos de diagnóstico utilizados. La descripción de las pruebas a realizar demuestran las dificultades que

tienen estas, y por lo tanto, la necesidad de mejorarlas. La necesidad de inversión en microbiología clínica, para la obtención de la mejoría o exactitud de tratamientos; mejorando así la calidad de vida de las personas, de numerosas infecciones es por ello, indiscutible.

#### **4.4 El papel de la microbiología clínica durante la pandemia por Sars-Cov-2019.**

Para demostrar la importancia del papel de la microbiología durante la pandemia por covid-19, es necesario describir la prueba o método de diagnóstico; elaborado e investigado por esta, que corrobora el diagnóstico de presunción del médico tratante. <sup>(17)</sup>

Desde el comienzo de la pandemia, los profesionales de laboratorio, trabajaron para conseguir o desarrollar una prueba eficaz, sencilla y rápida, la cual diagnosticara con un positivo o un negativo en coronavirus-2019. <sup>(17)</sup>

Las pruebas de elección de hoy en día son.

**Prueba de la PCR:** la cual detecta el material genético del virus. El primer paso o durante la etapa de pre-analítica, se recolecta una muestra gracias a un hisopo el cual recoge exudado de turbinado medio o incluso exudado orofaríngeo, este se introduce por ambas fosas nasales, rotando el hisopo en cada una de ellas. Se trata de una prueba rápida y sencilla. <sup>(17)</sup>

**Prueba de antígeno:** la cual está estudiada y generada para detectar una serie de proteínas que contiene el virus. Aunque esta prueba, es más rápida, durante el paso del tiempo, se ha comprobado que presenta numerosos falsos negativos, por lo tanto una persona infectada por este patógeno, puede dar un resultado negativo en la prueba. Por ello, la prueba de la PCR es más fiable que esta. <sup>(17)</sup>

La inversión destinada a los laboratorios de microbiología durante la pandemia, fue necesaria para conseguir el desarrollo de una prueba diagnóstica aceptable y sensible a este nuevo patógeno. Con la

consecución de un medio para diagnosticar la enfermedad, comenzaron los estudios epidemiológicos los cuales estarían destinados a frenar la transmisión del virus.

La posibilidad de detección del patógeno supuso una gran mejoría en cuando a las medidas realizadas para cortar los contagios. Por lo tanto el papel de la microbiología ha sido y es esencial para conseguir un control sobre la transmisión de la enfermedad.

## **5. CONCLUSIONES**

- La Microbiología Clínica ha sufrido una gran evolución a lo largo de los años. Actualmente es, junto con el diagnóstico clínico, el método principal para diagnosticar numerosas enfermedades producidas por diferentes tipos de patógenos, ya sean bacterias, virus, hongos o parásitos.
- Los métodos para diagnosticar enfermedades infecciosas deben ser cada vez más rápidos, precisos, sencillos, disponibles y asequibles. Por lo tanto, es necesario invertir para obtener unos óptimos resultados en cuanto a las pruebas y a la investigación de nuevos análisis.
- La rapidez del diagnóstico juega un papel muy importante para el paciente, ya que dependiendo de la agilidad de la emisión de los resultados desde el laboratorio de microbiología, se podrá comenzar un tratamiento efectivo para la enfermedad infecciosa que sufre, y por consiguiente, mejorar el pronóstico de ésta.
- Los laboratorios de Microbiología Clínica están siendo diana de cambios importantes, y es que existen numerosos avances tecnológicos, especialmente en el diagnóstico molecular y las técnicas de espectrometría de masas.
- Para que los resultados de las pruebas realizadas no se vean alterados o sean erróneos, todas las etapas han de ser efectuadas de manera correcta, tal y como indican los profesionales o los

manuales del laboratorio de Microbiología Clínica.

- Gracias a los avances en la Microbiología Clínica es posible tratar a un paciente con una enfermedad infecciosa concreta. Esto significa un pronóstico de la enfermedad más favorable, gracias a la especificidad del tratamiento.
- Además, es necesario mencionar que el número de agentes infecciosos multirresistentes, o incluso de nuevos patógenos, van en aumento. El SARS-CoV-2 es la evidencia de esta afirmación. La función de la detección de este, mediante métodos de diagnóstico moleculares, ha sido esencial para el desarrollo favorable de la pandemia.
- Reivindicar la importancia de la Microbiología Clínica, invertir en ella, investigar, analizar y diagnosticar es de gran importancia para el futuro de la medicina.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Manuel de la Rosa y José Prieto Prieto. Microbiología en ciencias de la salud. Conceptos y aplicaciones. Elsevier España S.A. 2003 [citado el 6 de abril de 2021], 2ª ed; 22(4); 257. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-microbiologia-ciencias-salud-conceptos-aplicaciones-13059064?referer=buscador>
- (2) Tanya L. Applegate; Fajardo E.; Sacks J.A. Hepatitis C virus Diagnosis and de Holy Grail. Infect. Dis. Clin. North Am, 2018 jun [citado el 6 de abril de 2021] 32(2): 425-445. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29778264/>
- (3) Cillaniz C.; Martin-Loeches I.; García-Vidal C.; San José A.; Torres A.; Microbial Etiology of Pneumonia: Epidemiology, Diagnosis and Resistance Patterns. Int. J. Mol. Sci. 2016 December 16 [citado el 6 de abril de 2021]; 17(12) 2120. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27999274/>
- (4) Fernando Alcaide. Diagnóstico microbiológico actual de la tuberculosis. Elsevier España S.A; agosto-septiembre 2017 [citado el 8 de abril de 2021]; Vo. 35; (p.399-402). Disponible en: <https://www.sciencedirect.com.ponton.uva.es/science/article/pii/S0213005X17301726>
- (5) Jordi Vila; María Dolores Gómez; Miguel Salavert; Jordi Bosch. Métodos de diagnóstico rápido en Microbiología Clínica: necesidades clínicas. Elsevier España S.A. [citado el 8 de abril de 2021]; Vol. 31 (p.41-46). Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-metodos-diagnostico-rapido-microbiologia-clinica-S0213005X16303500>
- (6) Sánchez Romero M. I.; García-Lechuz Moya J. M.; González López J. J.; Orta Mira N. Recogida, transporte y procesamiento general de las muestras en el laboratorio de Microbiología. Elsevier España S.A. 2019 [citado el 10 de abril de 2021]; 37(2): 127-134. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-pdf-S0213005X17303907>
- (7) Prats G. Microbiología Clínica. Editorial Médica Panamericana S.A. 2007. [citado el 10 de abril de 2021]. Disponible en: [https://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=TdsoWPEYaoUC&oi=fnd&pg=PR15&dq=microbiolog%C3%ADa+cl%C3%ADnica&ots=9PkD6u1PsL&sig=WT\\_PvOWuQhk6-qCEi83WZwdQ2Uk#v=onepage&q&f=false](https://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=TdsoWPEYaoUC&oi=fnd&pg=PR15&dq=microbiolog%C3%ADa+cl%C3%ADnica&ots=9PkD6u1PsL&sig=WT_PvOWuQhk6-qCEi83WZwdQ2Uk#v=onepage&q&f=false)

- (8) López López R. Manejo y transporte de muestras en microbiología. Elsevier España S.A. 2011 [citado el 10 de abril de 2021] Vol. 20 nº8 (p. 122-127). Disponible en:  
<https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-manejo-transporte-muestras-microbiologia-13018375#:~:text=La%20muestra%20debe%20ser%20tomada,To mar%20muestra%20en%20cantidad%20suficiente>.
- (9) López Calleja A. I.; Vela Marquina M<sup>a</sup> L.; García M<sup>a</sup> T. Manual de toma de muestras de microbiología. Servicio Aragonés de Salud 2017 [citado el 10 de abril de 2021] Disponible en:  
[https://sectorzaragozados.salud.aragon.es/uploads/documentos/documentos\\_Manual\\_Toma\\_de\\_Muestras\\_2017\\_6208e76d.pdf](https://sectorzaragozados.salud.aragon.es/uploads/documentos/documentos_Manual_Toma_de_Muestras_2017_6208e76d.pdf)
- (10) MedlinePlus enciclopedia médica. Hepatitis C [Internet] [Citado el 10 de abril de 2021] Disponible en:  
<https://medlineplus.gov/spanish/hepatitisc.html>
- (11) Freiman, J. M., Tran, T. M., Schumacher, S. G., White, L. F., Ongarello, S., Cohn, J., Easterbrook, P. J., Linas, B. P., & Denkinger, C. M. (2016). Hepatitis C Core Antigen Testing for Diagnosis of Hepatitis C Virus Infection. [citado el 20 de abril de 2021] 165(5), 345–355. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5345254/>
- (12) Fuertes Ortiz A. Diagnóstico Serológico de la Infección por el virus de la Hepatitis C. Servicio de Microbiología, Hospital doce de octubre, Madrid [citado el 20 de abril de 2021] Disponible en:  
<https://www.seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/serologia/hepatitisc.pdf>
- (13) Martínez Chamorro, MJ. Grupo de Patología Infecciosa AEPap. Diagnóstico de laboratorio de la enfermedad neumocócica: utilidad del test rápido de detección del antígeno neumocócico en orina en Pediatría. Febrero 2014. [citado el 20 de abril de 2021] Disponible en:  
<https://www.aepap.org/sites/default/files/diag.nmc3.pdf>
- (14) Rañó A.; Ioanas M.; Angrill J. Neumonía adquirida en la comunidad. Pautas de tratamiento. Elsevier España S.A. 2001 [citado el 1 de Mayo de 2021] Vol. 35 nº8 (p.224-231). Disponible en:  
[https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-articulo-neumonia-adquirida-comunidad-pautas-tratamiento-13018826#:~:text=El%20tratamiento%20recomendado%20por%20I a,a%20un%20macr%C3%B3lido%20\(claritromicina\)](https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-articulo-neumonia-adquirida-comunidad-pautas-tratamiento-13018826#:~:text=El%20tratamiento%20recomendado%20por%20I a,a%20un%20macr%C3%B3lido%20(claritromicina)).
- (15) Mayo Clinic. Tuberculosis Abril 2021. [citado el 1 de Mayo de 2021] Disponible en:

- <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/tuberculosis/diagnosis-treatment/drc-20351256>
- (16) Muhlhauser P. M.; Rivas J. L. Laboratorio de microbiología: conocimientos básicos para un clínico; Mayo 2014 [citado el 10 de mayo de 2021] Vol. 25 nº3 (p. 569-579). Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-laboratorio-microbiologia-conocimientos-basicos-un-S0716864014700720>
- (17) Mayo Clinic. Pruebas de diagnóstico para COVID-19; Marzo de 2021. [citado el 15 de mayo de 2021] Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/tests-procedures/covid-19-diagnostic-test/about/pac-20488900>