



UNIVERSIDAD  
DE SANTIAGO  
DE CHILE

Artículo de Divulgación  
<https://doi.org/10.35588/cdicyt.v47i0.5941>

# Lecciones y desafíos de una pandemia: crónica del Laboratorio USACH-1 en la contención de COVID-19 en Chile

Lessons and challenges from a pandemic:  
chronicle of the Laboratorio USACH-1 in the  
containment of COVID-19 in Chile

## Autor de Correspondencia\*

Claudio Acuña-Castillo  
claudio.acuna@usach.cl

Ana María Sandino  
ana.sandino@usach.cl

Departamento de Biología  
Facultad de Química y Biología  
Universidad de Santiago de Chile

## Autores

Claudio Acuña-Castillo<sup>1,2\*</sup>  
Carlos Barrera-Avalos<sup>1</sup>  
Alejandro Undurraga<sup>1</sup>  
Daniel Valdés<sup>1,2</sup>  
Leonel E. Rojo<sup>1,2</sup>  
Mónica Imarai<sup>1,2</sup>  
Felipe E. Reyes-López<sup>1</sup>  
Ana María Sandino<sup>1,2\*</sup>

1 Centro de Biotecnología Acuicola  
Facultad de Química y Biología  
Universidad de Santiago de Chile

2 Departamento de Biología  
Facultad de Química y Biología  
Universidad de Santiago de Chile

Artículo Recibido: 1 de diciembre, 2022  
Artículo Aceptado: 15 de diciembre, 2022  
Artículo Publicado: 31 de diciembre, 2022



## Resumen

La pandemia de COVID-19 nos sorprendió como una realidad solo vista en películas de ciencia ficción y series apocalípticas. Este acontecimiento trajo consigo un tremendo desafío en términos humanos, económicos y clínicos. Se hizo evidente que, en muchos aspectos, no estábamos preparados para responder rápida y eficazmente a catástrofes sanitarias de esta magnitud. En contrapartida, la comunidad científica junto al compromiso de las universidades, afrontó la pandemia transformando laboratorios de investigación en verdaderos laboratorios de diagnóstico clínico al servicio de la comunidad. En este artículo, plasmamos nuestra experiencia durante la pandemia de COVID-19, desde la implementación de nuestro laboratorio de diagnóstico clínico universitario en la Universidad de Santiago de Chile, describimos sus problemas y desafíos, en el trayecto de analizar más de 600 mil muestras de SARS-CoV-2 para numerosas comunas del gran Santiago. En este trabajo académico quisimos describir en detalle algunos de los hechos relevantes, incluyendo los aspectos humanos del proceso, problemas técnicos, errores y desafíos institucionales con el fin de preverlos y subsanarlos ante posibles escenarios similares en el futuro. Finalmente, creemos que este trabajo de reflexión retrospectiva posiciona a las instituciones universitarias como componentes esenciales de sistemas sanitarios integrados que permiten a los países en desarrollo, como Chile, controlar la expansión masiva de enfermedades infecciosas.

**Palabras claves:** COVID-19; USACH; Laboratorio de Diagnóstico; Pandemia; Chile.

## Abstract

The COVID-19 pandemic surprised all of us with a massive, and potentially lethal, viral infection, only seen in science fiction movies and apocalyptic series. This event brought a tremendous challenge in human, economic, and clinical terms. It was evident that, in many aspects, we were not prepared to respond swiftly and effectively to this sanitary catastrophe. In response to this global health threat, the scientific community along with universities faced the pandemic by transforming research laboratories into clinical diagnostic centers to serve communities across the entire country. In this article, we capture our experience with the COVID-19 pandemic, concerning the management of a university-based clinical diagnostic laboratory, we present major problems faced in analyzing over 600.000 SARS-CoV-2 samples from numerous communities in the Santiago Metropolitan Area. In this exercise, from an academic point of view, we describe some relevant facts of these unparalleled events, including human aspects of the process, technical errors and institutional challenges which need to be addressed to face new similar catastrophes. Finally, this work highlights research institutions and public universities as essential parts of an integrated-multicomponent health system that allows developing countries, like Chile, to control massive spread of infectious diseases.

**Keywords:** COVID-19; USACH; Diagnostic Laboratory; Pandemic; Chile.

## Introducción

---

A fines de diciembre del 2019, un nuevo virus de la familia Coronaviridae se había detectado en China, causante de una neumonía desconocida reportada desde un mercado mayorista de Wuhan (Zhu *et al.*, 2020). Los análisis filogenéticos y genómicos lo diferenciaban del coronavirus causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) y del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV). El 11 de febrero del 2020, el comité internacional para la clasificación de virus, ICTV (por sus siglas en inglés) lo designó como síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) (Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses, 2020). Desde su aparición en China, pasaron tres meses hasta que fuera detectado por primera vez en Chile, el 3 de marzo del 2020 (Ministerio de Salud, 2020). El Ministerio de Salud (MINSAL) dispuso medidas sanitarias para el control de su propagación. Es en este contexto, que el 18 de marzo se decretó Estado de Excepción Constitucional de catástrofe en todo el territorio nacional (Ministerio del Interior y Seguridad Pública, 2020). Desde ese entonces, el MINSAL puso todos sus esfuerzos en controlar la pandemia, formando una red de salud nacional público-privada de centros médicos para el diagnóstico del virus y aislamiento de los pacientes. De forma paralela, el Ministerio de Ciencias, en conjunto con las sociedades científicas en Chile, implementaron una red universitaria de testeo de emergencia, utilizando la técnica de reacción en cadena de la polimerasa asociada a la reacción de transcripción reversa, RT-PCR (por sus siglas en inglés), aportando más del 10% de exámenes y diagnóstico de COVID-19 realizados a nivel nacional (Somich, 2020). En este reporte, contaremos la experiencia de implementar el primer y mayor laboratorio de diagnóstico de la red universitaria, USACH-1, perteneciente al Centro de Biotecnología Acuícola de la Universidad de Santiago de Chile. Se darán a conocer algunos de los aspectos relacionados, desde lo más humano del proceso, hasta lo más técnico, los problemas asociados y sus soluciones. Dejando plasmada la contribución de la ciencia realizada por la Institución, frente a la mayor crisis sanitaria del siglo XXI.

### La aparición de un nuevo virus, SARS-CoV-2

El virus SARS CoV-2, es el agente etiológico de la enfermedad denominada COVID-19 (ver anexo: **De donde viene SARS-CoV-2**). Este virus forma parte de la familia de los virus asociados al resfrío común, los coronavirus (Hu *et al.*, 2021). A diferencia de otros coronavirus, el SARS-CoV-2 genera una enfermedad compleja, siendo más contagiosa, pero menos mortal que otros virus como el Síndrome Respiratorio del Medio Oriente (MERS) (Pustake *et al.*, 2022). La enfermedad COVID-19 fue declarada pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en marzo del 2020 (WHO, 2020). La ausencia de tratamientos efectivos para tratar esta enfermedad restringe las posibilidades terapéuticas principalmente al control de la diseminación viral con el fin de evitar la sobrecarga de los sistemas de salud. Es por lo anterior que el diagnóstico temprano fue y continúa siendo clave para controlar la propagación de la enfermedad. Para el caso de este virus, el método estándar corresponde a la detección del material genético viral en muestras biológicas, mediante el uso de una técnica molecular denominada RT-PCR por sus siglas en inglés (Corman *et al.*, 2020) (Ver anexo: **RT-PCR en tiempo real: técnica molecular**). Esta técnica, era bastante desconocida a nivel de profesionales de la salud, lo que quedó de manifiesto cuando las entonces altas autoridades confundían públicamente esta técnica con la técnica de detección de proteína C reactiva (PCR acrónimo en español). A nivel de instituciones ligadas a la investigación, el RT-PCR, si bien es una técnica no masiva, se encuentra implementada en varios laboratorios de investigación. La principal limitante en esta técnica, que incluso restringe su uso en investigación, es el alto costo del termociclador de tiempo real, (equipo automatizado necesario para la realización de esta técnica), el cual hacia el 2020 bordeaba un valor cercano a los 20 millones de pesos. Además, el costo y requerimiento de personal altamente calificado, tal como un profesional Bioquímico, hacía que esta técnica fuese poco usual en centros de salud, por lo cual, estos equipos no estaban capacitados para realizar el diagnóstico de la enfermedad COVID-19.

Sumado a esto, el stock de los equipos termocicladores en plena pandemia se vio fuertemente mermado debido a la alta demanda. Ante este complejo panorama, varias sociedades científicas nacionales realizaron un llamado a los académicos de las universidades del país para hacer un catastro de equipos, infraestructura y capacidades técnicas, con el fin de ponerlas a disposición del servicio público para la detección del virus SARS-CoV-2 a partir de muestras de hisopado nasofaríngeo.

### **El comienzo del gran desafío: la implementación de un laboratorio de diagnóstico molecular de SARS-CoV-2 en la Universidad de Santiago de Chile**

La implementación de los laboratorios de diagnóstico fue un profundo desafío. Entre los meses de febrero y marzo del año 2020, reinaba el miedo en el mundo y también en Chile. En esa fecha todo lo referente a COVID-19 era incertidumbre y desconocimiento; más aún, generaba mucha preocupación incluso entre los mismos hombres y mujeres, en virtud de la información que indicaba alta mortalidad en el personal médico de primera línea de contacto con pacientes contagiados y muestras biológicas virales. Es necesario recordar cómo los noticieros mostraban la disposición de cuerpos en fosas comunes, personas que morían en las calles y cuerpos que se dejaban en las calles, junto a muchas otras historias terribles en diferentes localidades del mundo. Pese a la consternación, muchos laboratorios universitarios del país se pusieron a disposición de la sociedad y de la salud pública tras el llamado de las sociedades científicas y el Ministerio de Ciencia y Tecnología para aumentar la capacidad nacional de diagnóstico molecular. Así, el 31 de marzo del 2020 el Laboratorio de Virología de la Universidad de Santiago de Chile a cargo de la Dra. Ana María Sandino, se constituyó como el primer laboratorio universitario para apoyar el diagnóstico molecular del virus SARS-CoV-2 en Chile. El ser uno de los primeros laboratorios, facilitó el compartir las experiencias para el desarrollo a nivel nacional, y más aún la instalación posterior de un segundo laboratorio de análisis en la institución. Esto dado a que la mayor parte de los problemas operativos incluyendo manejo de muestras, entrada, capacitación de guardias, manejo de residuos entre otras, ya habían sido resueltos.

El temor frente a esta nueva infección fue fundado en el comportamiento (inédito) del virus. Incluso fue tema de una profunda discusión con las autoridades universitarias del momento. Hacia fines de febrero, desde la coordinación de los laboratorios universitarios de la ANID, se realizó un llamado a las autoridades de nuestra institución, con el fin de solicitar formalmente la

participación de la USACH mediante el laboratorio de detección liderado por la Dra. Sandino. La incorporación de la Dra. Sandino como referente nacional en virología, se debió a su destacada trayectoria científica y reconocida por la comunidad científica local. Sin embargo, al inicio de la pandemia, era tal el desconocimiento y temor respecto al virus que las aprehensiones surgieron incluso al interior de la institución. El proceso de formalización de este laboratorio al interior del campus, requirió de reuniones informativas entre las autoridades de turno de la Universidad en el año 2020 y la Dirección del Centro de Biotecnología Acuícola (CBA), donde está emplazado el Laboratorio de Virología. En estas reuniones, se presentaron una serie de reparos que apuntaban a la “falta de experiencia” del equipo de trabajo en el manejo de estas muestras, desconocimiento de los protocolos de traslado de muestras, etc. En definitiva, tuvimos oposición de colegas e incluso algunas autoridades universitarias, quienes dudaron de nuestra capacidad para realizar el servicio de diagnóstico solicitado. Lo cual puede sonar paradójico, pero es un error frecuente en instituciones de gran calibre y compuestas por muchos especialistas. Obviamente, la posibilidad de generar contagios al manipular muestras contaminadas también fue una preocupación en el grupo de trabajo, lo que fue superado por el uso del kit de transporte de muestras de hisopado nasofaríngeo, desarrollado en marzo del 2020 por la empresa nacional GenoSur, que inactiva el virus y mejora la estabilidad del RNA viral (material genético de SARS-CoV-2 a detectar mediante PCR). Lo anterior permite, además, el almacenamiento de las muestras a temperatura ambiente incluso por más de 15 días, lo cual fue crítico en los peores momentos de la pandemia. La utilización de un medio de transporte de las muestras facilitó mucho el trabajo, ya que disminuyó la posibilidad de contagio al inactivar el virus. Del mismo modo, facilitó el manejo y procesamiento de las muestras por mantener preservado el genoma viral. Posteriormente, otros fabricantes también pusieron a disposición diferentes tipos de medios de transporte de muestras.

Respecto a lo anterior, con el fin de evaluar la capacidad de diferentes medios de transporte de muestras virales en la preservación de estas, nuestro laboratorio comenzó además a analizar una gran cantidad de muestras biológicas mantenidas en diversos medios de transporte viral. Este análisis dio como resultado la determinación del medio con mejores condiciones de preservación del RNA viral en aquel momento, a través de su “performance” obtenida por RT-PCR y del resultado en el diagnóstico final. Estos interesantes resultados fueron informados al Ministerio de Salud, con el fin de mejorar el transporte de muestras y el diagnóstico de COVID-19 en Chile. Estas investigaciones de nues-

tro grupo recibieron una favorable acogida por la comunidad científica internacional al ser publicados en la prestigiosa revista internacional “Journal of Medical Virology” (Barrera-Avalos *et al.*, 2022). Este hecho marca un hito en nuestro laboratorio clínico, ya que, además del diagnóstico de COVID-19, nuestro laboratorio inició un largo camino de investigación con impacto mundial en el manejo de la pandemia, generando conocimiento de frontera que fue publicado en revistas de alto prestigio internacional (Young *et al.*, 2021; Acuña-Castillo *et al.*, 2022a; Acuña-Castillo *et al.*, 2022b; Barrera-Avalos *et al.*, 2022a; Barrera-Avalos *et al.*, 2022b; Barrera-Avalos *et al.*, 2022c; Escobar *et al.*, 2022; Luraschi *et al.*, 2022; Mella-Torres *et al.*, 2022; Young *et al.*, 2021).

### Nuestro laboratorio de Diagnóstico “USACH-1”

Nuestro laboratorio fue denominado “Laboratorio Universitario de apoyo, USACH-1” por parte del Ministerio de Salud. Se nos asignó la detección de muestras provenientes del Servicio de Salud Metropolitano Central (SSMC), que es uno de los cinco servicios en los cuales se divide la Región Metropolitana, cubriendo la necesidad de más de 1 millón de habitantes (incluyendo las comunas de Cerrillos, Santiago, Estación Central y Maipú). El 22 de mayo del 2020, ante el llamado del Ministerio a aumentar la capacidad diagnóstica, se incorporaron muchos otros laboratorios a nivel nacional, incluyendo un segundo laboratorio de diagnóstico, liderado por el Dr. Marcelo Cortez (USACH-2) el cual fue destinado al apoyo del Servicio de Salud Metropolitano Occidente (SSMO). Hasta diciembre del 2020, habíamos apoyado la red diagnóstica con 114 mil exámenes, de los cuales nuestro laboratorio (USACH-1) contribuyó con alrededor de 100 mil (fuente: USACH al día). El financiamiento fue realizado con fondos entregados por el MINSAL, para el pago del personal y compra de reactivos asociados al diagnóstico, con los detalles que se encuentran descritos en la Tabla N° 1. Además de la transferencia de recursos, el Ministerio suministró directamente una serie de insumos provenientes de compras a nivel internacional, gestionadas por el Estado de Chile, tratando de minimizar el impacto por los quiebres de stock de reactivos a nivel internacional. A finales del año 2020, los laboratorios universitarios de detección fueron transferidos desde el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación al Ministerio de Salud, de acuerdo con el ordinario 3977 del 20 de diciembre de 2020. Mediante diversas prórrogas, nuestro laboratorio se ha mantenido en funcionamiento ininterrumpido hasta diciembre de 2022, por expresa solicitud del SSMC. Así, hasta la quinta ola de contagios (septiembre de 2022), hemos realizado cerca de 580 mil exámenes, aportando continua y

consistentemente a la detección de COVID-19 en la Región Metropolitana (Figura N° 1). Nuestra capacidad diagnóstica, pese a ser la mayor en nuestra institución y de la red de laboratorios universitarios a nivel nacional, no fue solicitada para el diagnóstico de muestras provenientes desde nuestra propia universidad.

### La aparición de los primeros problemas durante el diagnóstico COVID-19

Poner en marcha el Laboratorio de Diagnóstico USACH-1 al servicio de la comunidad fue un gran desafío, tanto en el aspecto técnico relacionado a su funcionamiento, como en la logística previa. Todo esto, en un escenario social de aplicación de restricciones en la libre circulación en la vía pública (toque de queda, tránsito en la vía pública sólo de personas autorizadas con pase de movilidad, turnos de parte del equipo en modalidad teletrabajo). Toda esta logística pre-analítica se escapaba de nuestras actividades académicas e investigación cotidianas, resultando una etapa compleja y demandante. Esto incluía desde la coordinación del envío de las muestras desde los centros de salud, su ingreso al campus, hasta la gestión financiera, como remuneraciones y compra de reactivos o insumos. Además, como institución estatal nos vimos expuestos a toda la problemática burocrática asociada a Chile-Compra, como la necesidad de licitar y de hacer trámites cuidadosamente controlados y con personal administrativo trabajando “temporalmente” desde sus hogares, haciendo así nuestro trabajo aún más complicado y lento en la resolución de necesidades inmediatas y bajo la amenaza de permanentes quiebres de stock de insumos y reactivos. Sin embargo, todo este proceso hubiese sido más difícil si no hubiésemos contado con el apoyo de Jaime Jiménez y Claudia Salazar en la gestión de compras y resolución de problemas asociados a Chile Compra. En la logística de ingreso y coordinación de guardias y seguridad, siempre contamos con la gestión del administrador de Campus, Renato Duran. Debido al establecimiento de toque de queda en tareas no esenciales, la ausencia del administrador de nuestro edificio Rector Eduardo Morales Santos (REMS) hacía necesario que hasta los mínimos detalles fueran resueltos por quienes nos encontrábamos en las labores de diagnóstico de COVID-19. Por ello, la contribución y coordinación con los conserjes y guardias del REMS fue clave en todo este proceso.

Es bajo esas condiciones de acceso y logística al interior del Campus que se comienza con la implementación del Laboratorio de Diagnóstico, resolviendo en paralelo otros problemas que surgían a la mecánica misma de funcionamiento del laboratorio clínico. Uno de los principales desafíos fue la recepción de las muestras

de hisopado nasofaríngeo de los pacientes y el manejo de grandes cantidades de muestras. En efecto, en un día podíamos llegar a recibir más de 2.000 muestras en el pico de la infección. En su inicio, las muestras se acompañaban con las solicitudes para la realización de exámenes que correspondía a hojas impresas o fotocopiadas (peor aún), sobre las cuales el personal de salud rellenaba a mano los datos de los pacientes. Por esto, no siempre las letras podían ser legibles con confiabilidad y, debían ser transcritas a una hoja Excel (en formato digital) para poder ser enviadas con posterioridad a la autoridad sanitaria. Esta información contenida en un documento Excel era la base para la generación de reportes diarios desde el Ministerio de Salud, y cuyos resultados eran tenidos en cuenta para la toma de las importantes decisiones a nivel de salud pública. Dada la gran cantidad de muestras ingresadas, muchas veces se generaron errores involuntarios, algunos de los cuales no fueron inocuos y generaron conflictos y problemas que debían posteriormente ser resueltos entre el laboratorio y los centros de salud.

La recepción de muestras fue otro aprendizaje. Inicialmente se realizaba de lunes a lunes, desde las 9:00 hasta las 17:00 horas, lo que poco a poco fue variando a medida que se optimizaban nuestros protocolos. Dado que esto significaba estar en contacto directo con personal de salud y muestras biológicas potencialmente infectadas con SARS-CoV-2, debíamos estar apropiadamente protegidos o “vestidos como astronauta”, como se dice en la jerga local (overol, pechera, doble guante, mascarilla NK95 y protector facial), por más de 8 horas seguidas. Este tema no es menor, si se consideran las limitaciones propias de desvestirse para otras “necesidades” biológicas. Una vez recibidas las muestras, estas debían ser ordenadas para realizar su análisis en el mismo día o en su defecto al día siguiente. Después de la última recepción y con las muestras ordenadas, correspondía transcribir la información de los pacientes al computador para su respaldo en formato digital. Dependiendo del número de muestras, esto podía llevar horas, incluso en ocasiones terminando a las 23:00 horas. En la medida que la pandemia fue evolucionando y nuestros procesos internos se fueron puliendo, desde agosto del 2020, se comenzó la recepción de muestras solo en las mañanas (hasta las 12:00 horas). En diciembre de 2020, y con una disminución de la toma de exámenes durante el fin de semana, el domingo fue dedicado exclusivamente a la recepción de muestras. Mientras que, ya en marzo del 2021, sólo se recibieron muestras hasta el día sábado. Esto marca un hito en nuestro laboratorio: después de un año de haber iniciado nuestra función como laboratorio de diagnóstico dejábamos de trabajar los domingos, permitiendo así dar un descanso al equipo de

recepción, extracción y diagnóstico de PCR (turnos de dos días libres y dos de descanso), especialmente a aquellos encargados de la logística y resolución de problemas técnicos y administrativos (en turno de lunes a lunes). Un punto importante de toda la fase documental y pre-analítica fue que a medida que aumentaba el ingreso y análisis de muestras, la posibilidad de cometer errores también aumentaba. Por tanto, en agosto de 2020 (6 meses después de la entrada en marcha del Laboratorio de Diagnóstico) modificamos el procedimiento de recepción de muestras y la información proveniente de los centros y hospitales: el documento de respaldo con las muestras entregadas en nuestro laboratorio de diagnóstico debía ser enviada en formato digital con una copia impresa. Además, se exigió que las muestras llegaran ordenadas correlativamente desde los centros de salud. ¿Se pueden imaginar lo que una exigencia como esta significaba para el personal de salud colapsado en medio de la pandemia? A pesar del enorme desafío que ello implicaba, esto se consiguió gracias al gran sentido del deber de todo el personal de salud, y nuestro rol pedagógico individualmente con cada uno de los centros, facilitando enormemente el trabajo de diagnóstico.

La primera ola de contagios fue la más desgastante y compleja. Como se muestra en la Figura N° 1, la positividad determinada en nuestro estudio en la primera ola mostró un pico del contagio cercano al 100%. Esto se debió a que en la primera ola los exámenes de PCR se restringieron principalmente a pacientes con sintomatología y contactos estrechos. Además, al inicio fuimos uno de los pocos laboratorios en funcionamiento que se pudo adaptar y no presentó problemas técnicos, como sucedió con otros laboratorios de la red universitaria y el Hospital Dr. Lucio Córdova, el que por el quiebre de stock de reactivos para su robot de procesamiento de muestras, estuvo fuera de servicio por mucho tiempo (Sepúlveda, 2020). En este sentido, nuestro laboratorio tuvo que adaptarse a los cambios de protocolos entre los diferentes kits de procesamiento de muestras y diagnóstico por RT-qPCR. En nuestra capacidad de adaptabilidad influyó positivamente el contar con una base de investigadores y el compromiso de los profesionales integrantes del laboratorio de detección. El haber sido uno de los pocos laboratorios con funcionamiento constante, llevó a que nuestros resultados tuviesen una sobreestimación de casos positivos. Entre estos se encontraban la confirmación de una serie de brotes en la RM, incluyendo brotes en cines en Estación Central, Quilicura, Santiago Centro y cárceles, entre otros. Un punto importante en este proceso y que no será tratado en esta reflexión, es la gestión de eliminación de los desechos biológicos infectados (muestra original de hisopado nasofaríngeo y

material asociado a su procesamiento) en un contexto de crisis sanitaria nacional.

Durante los primeros meses de pandemia fue un verdadero reto el flujo de la información entre los diferentes entes involucrados en la colección de muestras, laboratorios de diagnósticos y vigilancia epidemiológica; pues no existía ningún sistema informático centralizado. Recién el año 2019, comenzó a operar un sistema que permitía realizar seguimientos epidemiológicos de los pacientes con COVID-19, conocido como EPIVIGILA®. Pese a que EPIVIGILA como tal ya llevaba funcionando desde el año 2013 en el sistema de salud pública chileno, con una implementación a nivel nacional hacia el año 2019, este no se consideró en un inicio como punto de partida para el proceso de generación de estadística de los datos asociados a las muestras y pacientes COVID-19 positivos.

Es así, que se comenzó la implementación de un nuevo sistema independiente de EPIVIGILA, la Plataforma Nacional de Toma de Muestras (PNTM), que se implementó a nivel nacional transcurrido julio de 2020. Desde esa fecha, dicha Plataforma nacional ha sido crucial para resolver los problemas de trazabilidad desde el momento de la toma de muestra y diagnóstico final. Así también opera para la correcta asignación de los datos personales de los pacientes, dado que los laboratorios informantes podemos subir los resultados directamente a esta base de datos del MINSAL.

### **Cómo obtener Resultados**

Durante el inicio de este gran desafío, la Dra. Sandino, asumiendo la Dirección Técnica del Laboratorio, reclutó a académicos del Centro de Biotecnología Acuícola (CBA) para el trabajo como integrantes del Laboratorio de Diagnóstico Clínico, destacando algunas funciones y liderazgos esenciales para su funcionamiento. Por ejemplo: Dr. Claudio Acuña, coordinador de recepción de muestras e intermediario CBA-SSMC; Mg. Daniel Valdés, responsable de la Bioseguridad y co-coordinador de recepción de muestras; Dra. Mónica Imarai, intermediaria administrativa CBA-Rectoría USACH. En paralelo se comenzó a reclutar principalmente egresados de la institución, por su alta capacidad profesional, para la formación del equipo de detección. Así mismo se comenzó con la modificación espacial de los laboratorios con el fin de poder ser autorizados por la autoridad sanitaria para su funcionamiento. El equipo de detección partió (en marzo del 2020) con seis profesionales bioquímicos ya titulados de nuestra Universidad: Daniela Barría, Esteban Arenillas, Sebastián Tapia, Alejandro Undurraga, Dr. Julio Cartagena y Cristian Andrade. En el equipo de recepción de muestras y

traspaso de información se encontraba Claudio Acuña y Daniel Valdés, recibiendo una cantidad limitada de muestras durante los inicios de la pandemia, entre 50 y 150 muestras. Esto estaba en concordancia con el número de muestras que se estimó que podían ser procesadas de acuerdo con la metodología utilizada para extracción de ácidos nucleicos y PCR de cada muestra. Ambos procedimientos fueron los puntos limitantes, incluido el bajo personal involucrado para lo que se venía más adelante.

A los pocos meses de funcionamiento, el MINSAL nos solicitó incrementar la capacidad de diagnóstico debido a un alza en el número de solicitudes. Dado que esta necesidad era fundamental en la estrategia de control y seguimiento de la pandemia en Chile, evaluamos cómo poder llegar a 800 muestras diarias. Como resultado de ello, se transformó la totalidad del Laboratorio de Virología en Laboratorio Clínico, incluyendo una parte del Laboratorio de Inmunología, y el equipamiento del Laboratorio de Bioterapias de las dependencias del edificio Rector Eduardo Morales Santos, en total estamos hablando de más de 1000 metros cuadrados de la Universidad, si se consideran espacios de laboratorio, pasillos exclusivos, zonas de recepción de muestras y accesos vehiculares para el flujo de ambulancias en la Universidad. Todos nuestros otros equipos estaban ya siendo usados en el Laboratorio de Diagnóstico, incluidos algunos de docencia, facilitados por Decanato de nuestra Facultad de Química y Biología. Se debió incorporar también, un segundo turno de trabajo y se aumentó el procesamiento a un tope de 1000 muestras diarias. Gracias al esfuerzo de todos los liderazgos y profesionales involucrados, todo marchó de buena manera, donde hasta finales de marzo del 2021, llegamos a procesar más de 1600 muestras diarias. En ese momento, dejamos de ser un laboratorio universitario de “apoyo”, y pasamos a ser el Laboratorio Universitario de Referencia para el Servicio de Salud Metropolitano Central, con turnos de “dos por dos” con ocho profesionales diarios y el equipo de plataforma, planillas y solución de problemas, con una dedicación de 7 días a la semana. En la recepción de muestras, se procedió a contratar personal especialmente para esta labor. Para nuestra sorpresa, la necesidad de diagnóstico en los peores meses de pandemia bordeó con la irrealidad, llegando a recibir incluso 2500 muestras diarias, superando así, nuestra capacidad de procesamiento. Durante las primeras semanas de mayo del 2020, tuvimos acumulación de muestras por falta de capacidad humana para procesarlas, era un trabajo incansable. “El trabajo es del hombre alegría...” reza el himno de nuestra Universidad, y como comprendíamos que cada muestra pendiente es una persona que espera, y muchas veces un grupo

familiar, tuvimos que cerrar por tres días la recepción de muestras, y trabajar para ponernos “al día”. Esto significó una controversia en la que vimos a la ex alcaldesa de Maipú declarando que el “gobierno suspendía los exámenes de PCR para todos los CESFAM y SAPU de su comuna”. Eran tiempos de una presión continua por aumentar nuestras capacidades y no fallar.

Hacia principios de mayo, el laboratorio había crecido de forma exponencial, se incorporó al Dr. Felipe Reyes, quien asumió el rol de coordinador técnico y director subrogante del laboratorio, impulsando la aplicación y puesta a punto de nuevos kits de detección entregados por el MINSAL, así como la interacción directa con los otros laboratorios universitarios de detección. Entre finales de mayo y mediados de Junio del 2020 se incorporaron más profesionales y especialistas a diferentes equipos correspondientes a cada fase del diagnóstico, entre los que se encontraron: (1) equipo de recepción de muestras y planillas: Javiera Quiroz, Daniela Ríos, Paulina Toledo, Jenifer Cáceres, Gustavo Bustamante y Charlotte Astete; (2) equipo de apertura y orden de muestras: Francisca Vicencio y Francisco Báez; (3) equipo de extracción de RNA viral: Claudia Rioseco, Carolina Schafer, Claudia Torrent, Claudio Vergara, Andrea Mella, Dr. Carlos Barrera, Felipe Hernández, Dr. Javier Mena, Javiera Cayunao, Maximiliano Figueroa, Carlos Mateluna, Sebastián Herrera, Bárbara Plaza, Marta Cortez, Víctor Peña, Gabriela Pastor, Pablo Palacios y Dr. Pablo Dahech; (4) equipo de PCR: Javiera Alarcón, Dr. Roberto Luraschi y Álvaro Santibañez; (5) equipo de recepción de datos y plataforma: Gaby Gutiérrez y Dra. Eva Vallejos; (6) equipo de generación de informes: Andrea Hein y Dra. Deborah Vargas y (7) equipo de cotización y compras: Valentina Wong y Jaqueline Quezada. Todas estas incorporaciones se tradujeron en la optimización del proceso completo, llegando a diagnosticar hasta 2000 muestras diarias para las diferentes comunas de Santiago. Y aun éramos un laboratorio de apoyo.

Este incremento de capacidad permitió colaborar y ayudar a descongestionar a otros servicios, como el Servicio de Salud Metropolitano Occidente (SSMO), cuyas muestras en el peor momento de la pandemia presentaban un retraso de hasta 15 días en el análisis y entrega de resultados. También fuimos requeridos para ayudar a la descongestión de muestras provenientes de operativos en las ciudades de Rancagua, mediados por la Seremi de Salud Metropolitana, así como muestras acumuladas y con retraso desde Punta Arenas. En nuestra máxima capacidad al inicio de la pandemia, nuestro laboratorio llegó a aportar casi el 5% de los resultados y diagnóstico obtenidos diariamente a nivel nacional.

Varios profesionales se unieron al trabajo de diagnóstico, pasando por diversas funciones, algunos con estancias breves y otros se han mantenido en el tiempo. Muchos de ellos fueron nuestros alumnos, principalmente de la carrera de Bioquímica, otros eran alumnos de doctorado de nuestra y otras universidades del país. Es notable como estos jóvenes profesionales y científicos, estuviesen dispuestos desde el comienzo a colaborar, incluso en ocasiones con la intención de donar su trabajo, para contribuir a salir de esta implacable pandemia. **Ellos también son héroes silenciosos de la pandemia.** El trabajo de cada profesional pudo ser remunerado gracias a los fondos entregados por los ministerios de Salud y Ciencias de Chile. Hoy en día, con la disminución de exámenes, se ha debido reducir el laboratorio. Toda la experiencia ganada por este equipo de profesionales ha sido transferida a los centros privados de alto prestigio en todo Chile, hospitales e incluso a la Autoridad Sanitaria (Instituto de Salud Pública), donde aún se encuentran prestando apoyo en funciones asociadas a la pandemia. Aprendimos el tremendo valor que tiene la formación de profesionales en el ámbito celular y molecular, el manejo de diversas técnicas moleculares de punta, y cómo esto puede llegar a salvar tantas vidas desde un laboratorio de diagnóstico. El resumen de la cantidad de muestras que hemos podido analizar se detalla en la Figura N° 1.

Por todo lo anterior, nuestra experiencia como Laboratorio de Diagnóstico trasciende mucho más allá de la realización de análisis diagnóstico de muestras.

### Capacidades técnicas

El diagnóstico de este virus ha dejado en claro la importancia de los análisis moleculares como componente fundamental de la rutina clínica. La técnica de PCR es compleja y requiere de personal altamente especializado y entrenado, además de reactivos y material fungible casi exclusivo para cada equipo. Desafortunadamente en esta técnica, cada equipo está diseñado para que funcione idónea y prácticamente con un set único de material fungible. Por ello, cualquier cambio implica readaptar y optimizar las condiciones experimentales establecidas por el fabricante. Dicho de otro modo, es como si “a un auto Chevrolet por necesidad absoluta, deben ponerle piezas de un Suzuki”. Esto resultó ser una odisea, dado que cada cierto tiempo por problemas de stock internacional, se cambiaban todos los reactivos necesarios para poder realizar la técnica de PCR. Quizás en esta reflexión no se puede transmitir lo complejo de esta situación; pongamos el siguiente ejemplo didáctico: Te piden cocinar pan para tus vecinos por un año en pandemia. El primer

mes tienes harina de trigo, agua, levadura, azúcar y sal, además de un horno de barro. El segundo mes, se acabó la harina de trigo por quiebre de stock y solo tienes harina de avena. El tercer mes, recuperaste la harina de trigo, pero ya no tienes leña y solo tienes un horno eléctrico que no puede fijar la temperatura. Al cuarto mes, ya no te queda levadura y debes hacerlo a partir de masa madre. Además, no te contamos que la toalla de papel para poner al pan llegó el primer mes y el segundo mes tienes que re-usarla, que tienes delantal y cofia para cocinar, pero solo tienes 10 por mes, por lo que tendrás que reutilizarla. ¡Ah! y no te conté que, a partir del sexto mes, debes cocinar no solo para tus vecinos, sino que para la cuadra completa. Y, por último, tampoco te contamos que la harina la debes ir a buscar tú, pero no existe un horario, dado que puede salir del molino desde las 7 de la mañana hasta las 14 horas del día. Aun así, considerando esta analogía y simple ejemplo, los resultados de los diagnósticos para todos los pacientes salían, como buen pan, fresco y crujiente por la mañana.

La necesidad de poner a punto estas técnicas y adaptarnos a los cambios de protocolos, nos permitieron analizar la sensibilidad de diferentes kits de RT-PCR para el diagnóstico de COVID-19. Así, mientras algunos detectaban un 100% de las muestras positivas, algunos bajaban su sensibilidad en pacientes con cargas virales de SARS-CoV-2 bajas, e incluso frente a la aparición de nuevas variantes del virus, lo que se traducía en falsos negativos. Estos trabajos fueron publicados en prestigiosas revistas científicas internacionales (Luraschi *et al.*, 2022a; Luraschi *et al.*, 2022b), que contribuyeron a mejorar las capacidades técnicas de nuestros colegas en otros países y optimizar las políticas de salud pública de las autoridades nacionales e internacionales.

Por otro lado, el quiebre de stock de los reactivos para la realización de RT-PCR impulsó a la autoridad sanitaria a introducir métodos alternativos de diagnóstico, como los test de antígeno rápido. Frente al uso masivo de estos dispositivos de diagnóstico, nuestro laboratorio analizó la sensibilidad de estos test frente a bajas y altas cargas virales de SARS-CoV-2, e incluso, frente a la presencia de mutaciones genéticas que aluden a nuevas variantes más contagiosas. Gracias al trabajo científico desarrollado en paralelo a nuestra tarea diagnóstica, pudimos comprobar que algunas marcas de prueba de antígenos tenían menos de un 50% de sensibilidad a cargas virales bajas e incluso, frente a variantes de SARS-CoV-2 no tenían capacidad de detección, lo que se traducía en una elevada cantidad de diagnósticos falsos negativos y generación de brotes de contagios en la población. Nuestros hallazgos también fueron publicados y mencionados al MINSAL

para la toma de decisiones a nivel nacional (Barrera-Avalos *et al.*, 2022a; Barrera-Avalos *et al.*, 2022b). Estas y otras publicaciones científicas desde nuestro laboratorio USACH-1, nacieron a causa de que no podíamos dejar pasar la oportunidad de analizar las muestras positivas, los fenotipos de los pacientes, las reinfecciones, y tantos datos y resultados de diagnósticos obtenidos por nuestro laboratorio. Nuestro ímpetu y vocación científica nos condujo a aportar con un granito de arena en la comprensión del virus y la pandemia, que seguía siendo un tema de total desconocimiento. Esta investigación asociada al virus y su detección fue financiada gracias a la adjudicación del concurso para la asignación rápida de recursos para proyectos de investigación sobre el COVID-19 (ANID). Actualmente, aún tenemos resultados que seguimos analizando. Varias otras ideas de investigación y desafíos rondan en este grupo para seguir investigando en el futuro. Al fin y al cabo, este virus llegó para quedarse.

### Consideraciones finales

Desde el punto de vista científico, esta ha sido una oportunidad importante, de la cual nos podemos sentir orgullosos. Por primera vez, podemos decir que fuimos capaces de poner la ciencia al servicio inmediato y directo de la comunidad, logrando aportar a la trazabilidad y control de la pandemia mediante la gran cantidad de diagnósticos realizados. Para nosotros, la decisión de formar parte del laboratorio de diagnóstico, más que una opción, fue una obligación moral hacerlo, ya que era el momento exacto para aportar con nuestra experiencia y conocimiento. Como profesionales científicos, nuestras investigaciones son financiadas con fondos provenientes del Estado gracias a todos los contribuyentes, por lo que este llamado a formar parte del diagnóstico de COVID-19 en Chile lo sentimos como una obligación moral de retribuir el esfuerzo de nuestro país en hacer posible el progreso de la Ciencia en Chile. Además, pertenecer a la Universidad de Santiago de Chile representa una obligación con el País y nuestras raíces institucionales caracterizadas por su profundo compromiso social. Desde el punto de vista humano, es en estos momentos donde surgieron las mejores cualidades de cada uno de los involucrados en este desafío, particularmente en los momentos más críticos de la pandemia. La ciencia generalmente se hace con una tasa de café en la mano, la detección también era hacer ciencia, y había que mantenerse despierto, agradecemos a las donaciones de café de Nestlé.

En resumen, el laboratorio de diagnóstico fue una experiencia única, valiosa en todo sentido, tanto en lo profesional como en lo humano, que mereció todo el esfuerzo y trabajo realizado y nos deja felices y orgullosos de

nuestro aporte. Además, nos deja la enseñanza de lo que debemos y no debemos hacer para no cometer los mismos errores cuando nos enfrentemos a un desafío similar. Aunque actualmente nuestro laboratorio sigue procesando muestras y diagnosticando en una medida basal de trazabilidad viral y monitoreo constante para los diferentes servicios de salud de SSMC, podemos ver de cerca el final de un largo camino. De una manera similar, en la cual un montañista, por ejemplo, logra hacer cumbre y visualiza hacia atrás el camino y obstáculos que tuvo que superar, dejando en nuestro caso, a la Universidad de Santiago de Chile, en lo más alto de la montaña.

## Anexos

### De donde viene SARS-CoV-2

El Síndrome Respiratorio Agudo Severo Coronavirus tipo 2 (SARS-CoV-2) surgió a fines de 2019 en Wuhan, China, (Zhou *et al.*, 2020). Este es el agente etiológico de la pandemia de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), que se ha extendido por todo el mundo y ha causado más de 506 millones de contagios con más de 6 millones de muertes (WHO, 2022). El virus SARS-CoV-2 ha mutado numerosas veces, con estimaciones que sugieren que los linajes circulantes adquieren mutaciones de nucleótidos alrededor de una o dos veces por mes (Duchene *et al.*, 2020). El método para identificar variantes se basa principalmente en la secuenciación del genoma completo, la secuenciación parcial del gen S o ensayos basados en la amplificación de ácidos nucleicos. La mayoría de las mutaciones virales tienen un impacto limitado en la capacidad de los virus para infectar, replicarse, escapar de la inmunidad del huésped y transmitir. Sin embargo, ciertas mutaciones pueden dar a una cepa viral una ventaja competitiva y, a través de la selección natural, darle la capacidad de volverse dominante. Estos cambios no solo pueden afectar la capacidad de transmisión del virus, sino que también pueden permitirle escapar mejor de la respuesta inmunitaria, por ejemplo, al neutralizar los anticuerpos provocados por la administración de vacunas o por una infección natural (Cosar *et al.*, 2022).

Las mutaciones presentes en los diferentes genes del virus se han relacionado con una mayor propagación viral y, en ocasiones, con una mayor virulencia.

### PCR: técnica molecular

Para poner en contexto, la técnica de PCR (por sus siglas en inglés: Polymerase Chain Reaction) es un método por el cual se generan billones de copias de

un segmento específico de DNA (Filchakova *et al.*, 2022). Esto en teoría, permite detectar presencia de organismos que de otra forma sería imposible identificar. Una manera simple pero no tan real de explicarlo es como si tuviese que detectar una bacteria muerta en un litro de agua. Al estar muerta no la puedo hacer crecer para aumentar la cantidad de bacterias para así facilitar su reconocimiento. Sin embargo, puedo detectarla si extraigo su DNA y amplifico su material genético o solo parte de él. Esta técnica molecular puede aplicarse a cualquier ser vivo del que se pueda obtener una muestra de material genético, como también de patógenos microscópicos que no son seres vivos, como son los virus. El SARS-CoV-2 es un virus de RNA. Por lo tanto, es necesario sintetizar DNA a partir de este RNA para luego dar paso a la copia exponencial de este segmento en particular. En el caso del PCR convencional este material genético amplificado (DNA) se puede separar y “ver” mediante técnicas que usan fluorescencia para hacer visible el producto de la reacción. En el caso del PCR en tiempo real, esto se realiza a través de una técnica más sensible en la que se puede “ver” al mismo tiempo que se amplifica el material genético viral, mediante la adición a la reacción de moléculas capaces de emitir fluorescencia detectada por el equipo (todo este proceso es llevado a cabo en un volumen menor a una gota de agua). Esta estrategia es la que permite determinar la presencia o ausencia del virus en una muestra. Así, el resultado será positivo (en caso de detectarse el segmento genético del virus en la muestra por la emisión de fluorescencia) o negativo (en caso de no detectarse fluorescencia).

Cabe destacar que la técnica de PCR en tiempo real es una técnica (en un principio) de alto costo, debido a la baja demanda. Antes de la pandemia, esta técnica era utilizada en investigación o en diagnóstico solo para patógenos poco comunes o de difícil diagnóstico, y con varios días de tiempo de respuesta en los resultados. Ante la emergencia sanitaria global y gracias al esfuerzo de toda la comunidad científica y clínica en el mundo, esta prueba se masificó rápidamente, lo que llevó a la disminución de su costo. También se logró reducir drásticamente el tiempo de respuesta (en promedio de 24 horas), llegando incluso a tener un resultado de diagnóstico a partir de 4 horas de colectada la muestra en algunos servicios de urgencia en particular.

Respecto a los requerimientos técnicos necesarios para llevar a cabo esta técnica, es importante destacar que es necesario contar con una infraestructura adecuada (aprobada por la Seremi de Salud), con gabinetes de bioseguridad clase 2, termocicladores en tiempo real, y una lista de equipos y condiciones adicionales. Esto,

que implica una inversión inicial de varios millones de pesos, se subsanó en la pandemia reconvirtiendo instalaciones dedicadas a docencia e investigación en

provisorios laboratorios clínicos, sin lugar a dudas, una acertada respuesta ante la necesidad de controlar la pandemia.



Subsecretaria Carolina Torrealba en visita al Laboratorio de Virología del CBA junto a la Directora Técnica Dra Ana María Sandino junto a parte del equipo de trabajo.



Uno de los dos equipos de trabajo del Laboratorio USACH-1 del CBA



Espera de personal de salud para entrega de muestras COVID-19.



Acumulación de muestras en periodo crítico de la primera ola.

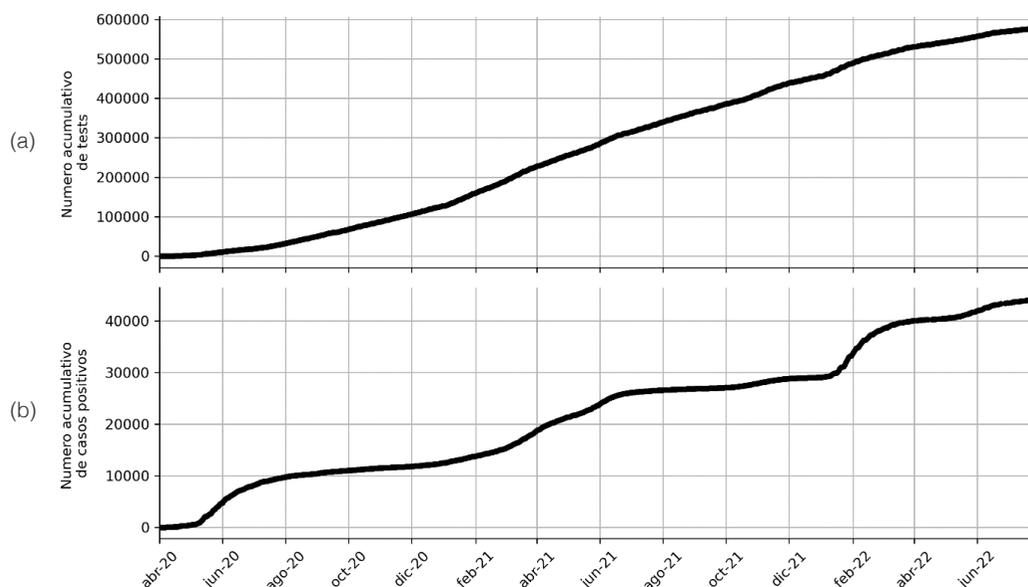


Figura N° 1. Cantidad de muestras procesadas en laboratorio USACH-1. (a). Cantidad de muestras procesadas en el tiempo (2020-2022), donde se aprecia el incremento de la capacidad diagnóstica del laboratorio. (b). Positividad de COVID-19 en muestras analizadas en USACH-1. Las inflexiones en la curva muestran el aumento de las positividades asociado a las diversas olas generadas en Chile.

LABORATORIOS	USACH-1 (Dra. Sandino)	USACH-2 (Dr. Cortez)	Total Institucional
Recursos transferidos desde MINSAL a 2020 (Miles de pesos CLP) (USACH)	284.000	142.000	426.000
Hasta Diciembre del 2020 Exámenes realizados (Reportajes USACH al día*)	100.000	14.000	114.000
Desde Diciembre 2020 hasta Septiembre 2022 Exámenes realizados (Información Laboratorio COVID USACH1*)	479.321	s/i	s/i
Publicaciones WOS (2021-2022) (Pubmed)	11 (más 2 en preparación)	0	11
Publicaciones no indexadas (2021-2022) (Pubmed)	0	1	1

s/i= sin información

Tabla N°1. Exámenes, recursos y productividad de los laboratorios de diagnóstico COVID-19 de la Universidad de Santiago de Chile

## Referencias

- Acuña-Castillo C, Inostroza-Molina A, Castro SA, Molina-Cabrera S, Leiva-Salcedo E, Riquelme D, Luraschi R, Barrera-Avalos C, Vallejos-Vidal E, Mella-Torres A, Valdés D, Torres C, Maisey K, Escobar A, Reyes-Cerpa S, Toro-Ascuy D, Imarai M, Reyes-López FE, Sandino AM. 2022. Comparison of the first and second wave of infections by SARSCoV-2: A retrospective and longitudinal study from a primary health care center in Santiago of Chile. *Frontiers in Public Health* 10. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.913519>
- Acuña-Castillo C, Vidal M, Inostroza-Molina A, Vallejos-Vidal E, Luraschi R, Figueroa M, Barrera-Avalos C, Vera R, Vargas S, Valdes D, Maisey K, Imarai M, Leiva-Salcedo E, Escobar A, Reyes-Cerpa S, Gaete A, Palma-Vejares R, Trivisany D, Rojo LE, Reyes-López FE, Sandino AM. 2022. First identification of reinfection by a genetically different variant of SARSCoV-2 in a homeless person from the Metropolitan Area of Santiago, Chile. *Journal of Environmental and Public Health* 2022: 1-6. <https://doi.org/10.1155/2022/3859071>
- Barrera-Avalos C, Luraschi R, Acuña-Castillo C, Vidal M, Mella-Torres A, Inostroza-Molina A, Vera R, Vargas S, Hernández I, Perez C, Vallejos-Vidal E, Valdés D, Imarai M, Reyes-López FE, Sandino AM. 2022. Description of symptoms caused by the infection of the SARS-CoV-2 B.1.621 (Mu) variant in patients with complete CoronaVac vaccination scheme: First case report from Santiago of Chile. *Frontiers in Public Health* 10. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.797569>
- Barrera-Avalos C, Luraschi R, Vallejos-Vidal E, Figueroa M, Arenillas E, Barría D, Hernández F, Mateluna C, Mena J, Rioseco C, Torrent C, Vergara C, Gutiérrez G, Quiroz J, Alarcón J, Cartagena J, Cayunao J, Mella-Torres A, Santibañez A, Tapia S, Undurraga A, Vargas D, Wong V, Inostroza-Molina A, Valdés D, Imarai M, Acuña-Castillo C, Reyes-López FE, Sandino AM. 2022. Analysis by real-time PCR of five transport and conservation mediums of nasopharyngeal swab samples to COVID-19 diagnosis in Santiago of Chile. *Journal of Medical Virology* 94: 1167-1174. <https://doi.org/10.1002/jmv.27446>
- Barrera-Avalos C, Luraschi R, Vallejos-Vidal E, Mella-Torres A, Hernández F, Figueroa M, Rioseco C, Valdés D, Imarai M, Acuña-Castillo C, Reyes-López FE, Sandino AM. 2022a. The rapid antigen detection test for SARS-CoV-2 underestimates the identification of COVID-19 positive cases and compromises the diagnosis of the SARS-CoV-2 (K417N/T, E484K, and N501Y) variants. *Frontiers in Public Health* 9. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.780801>
- Barrera-Avalos C, Mena J, Luraschi R, Rojas P, Mateluna-Flores C, Vallejos-Vidal E, Imarai M, Sandino AM, Valdés D, Vera R, Hernández I, Reyes-López FE, Acuña-Castillo C. 2022b. Sensitivity analysis of rapid antigen tests for the Omicron SARS-CoV-2 variant detection from nasopharyngeal swab samples collected in Santiago of Chile. *Frontiers in Public Health* 10. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.976875>
- Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, Bleicker T, Brünink S, Schneider J, Schmidt ML, Mulders DG, Haagmans BL, van der Veer B, van den Brink S, Wijsman L, Goderski G, Romette JL, Ellis J, Zambon M, Peiris M, Goossens H, Reusken C, Koopmans MPG, Drosten C. 2020. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Eurosurveillance* 25. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045>
- Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. 2020. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiology* 5: 536-544. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>
- Cosar B, Karagulleoglu ZY, Unal S, Ince AT, Uncuoglu DB, Tuncer G, Kilinc BR, Ozkan YE, Ozkoc HC, Demir IN, Eker A, Karagoz F, Simsek SY, Yasar B, Pala M, Demir A, Atak IN, Mendi AH, Bengi VU, Seval GC, Altuntas EG, Kilic P, Demir-Dora D. 2022. SARSCoV-2 mutations and their viral variants. *Cytokine & Growth Factor Reviews* 63: 10-22. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2021.06.001>
- Duchene S, Featherstone L, Haritopoulou-Sinanidou M, Rambaut A, Lemey P, Baele G. 2020. Temporal signal and the phylodynamic threshold of SARSCoV-2. *Virus Evolution* 6. <https://doi.org/10.1093/ve/veaa061>
- Escobar A, Reyes-López FE, Acevedo ML, Alonso-Palomares L, Valiente-Echeverría F, Soto-Rifo R, Portillo H, Gatica J, Flores I, Nova-Lamperti E, Barrera-Avalos C, Bono MR, Vargas L, Simon V, Leiva-Salcedo E, Vial C, Hormazabal J, Cortes LJ, Valdés D, Sandino AM, Imarai M, Acuña-Castillo C. 2022. Evaluation of the immune response induced by CoronaVac 28-day schedule vaccination in a healthy population group. *Frontiers in Immunology* 12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.766278>

- Filchakova O, Dossym D, Ilyas A, Kuanysheva T, Abdizhamil A, Bukasov R. 2022. Review of COVID-19 testing and diagnostic methods. *Talanta* 244: 123409. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2022.123409>
- Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. 2021. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nature Reviews Microbiology* 19: 141-154. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>
- Luraschi R, Barrera-Avalos C, Vallejos-Vidal E, Alarcón J, Mella-Torres A, Hernández F, Inostroza-Molina A, Valdés D, Imarai M, Acuña-Castillo C, Reyes-López FE, Sandino AM. 2022a. The comparative analysis of two RT-qPCR kits for detecting SARS-CoV-2 reveals a higher risk of false-negative diagnosis in samples with high quantification cycles for viral and internal genes. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology* 2022: 1-10. <https://doi.org/10.1155/2022/2594564>
- Luraschi R, Santibáñez A, Barrera-Avalos C, Vallejos-Vidal E., Mateluna-Flores C, Alarcon J, Cayunao J, Mella-Torres A, Hernández F, Inostroza-Molina A, Valdés D, Imarai M, Acuña-Castillo C, Reyes-López FE, Sandino AM. 2022b. Evaluation and comparison of the sensitivity of three commercial RT-qPCR kits used for the detection of SARS-CoV-2 in Santiago, Chile. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.1010336>
- Mella-Torres A, Escobar A, Barrera-Avalos C, Vargas-Salas S, Pirazzoli M, Gonzalez U, Valdes D, Rojas P, Luraschi R, Vallejos-Vidal E, Imarai M, Sandino AM, Reyes-López FE, Vera R, Acuña-Castillo C. 2022. Epidemiological characteristics of Omicron and Delta SARS-CoV-2 variant infection in Santiago, Chile. *Frontiers in Public Health* 10. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.984433>
- Ministerio de Salud (MINSAL). 2020. Ministerio de Salud confirma primer caso de coronavirus en Chile. <https://www.Minsal.CI/Ministerio-de-Salud-Confirma-Primer-Caso-de-Coronavirus-En-Chile>
- Ministerio del Interior y Seguridad Pública. 2020. Declara estado de excepción constitucional de catástrofe, por calamidad pública, en el territorio de Chile. <https://www.Diariooficial.Interior.Gob.CI/Publicaciones/2020/03/18/42607-B/01/1742691.Pdf>
- Pustake M, Tambolkar I, Giri P, Gandhi C. 2022. SARS, MERS and CoVID-19: An overview and comparison of clinical, laboratory and radiological features. *Journal of Family Medicine and Primary Care* 11: 10. [https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc\\_839\\_21](https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_839_21)
- Sepúlveda N. 2020. Analiza hasta 1.400 test diarios: principal laboratorio público se queda sin insumo para procesar exámenes Covid. <https://www.Ciperchile.CI/2020/05/14/Analiza-Hasta-1-400-Test-Diarios-Principal-Laboratorio-Publico-Se-Queda-Sin-Insumo-Para-Procesar-Examenes-Covid/>
- Sociedad de Microbiología de Chile (Somich). 2020. Los laboratorios universitarios, claves en el testeo de COVID-19 en Chile. <https://Somich.CI/Los-Laboratorios-Universitarios-Claves-En-El-Testeo-de-Covid-19-En-Chile>
- World Health Organization. (2020). WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. <https://www.Who.Int/Director-General/Speeches/Detail-Who-Director-General-s-Opening-Remarks-at-the-Media-Briefing-on-Covid-19---11-March-2020>.
- WHO. (World Health Organization). 2022. COVID-19 Dashboard. <https://Covid19.Who.Int/>
- Young RM, Solis CJ, Barriga-Fehrman A, Abogabir C, Thadani AR, Labarca M, Bustamante E, Tapia C, Sarda AG, Sepulveda F, Pozas N, Cerpa LC, Lavanderos MA, Varela NM, Santibáñez A, Sandino AM, Reyes-Lopez F, Dixon G, Quiñones LA. 2021. Smartphone screen testing, a novel pre-diagnostic method to identify SARS-CoV-2 infectious individuals. *ELife* 10. <https://doi.org/10.7554/eLife.70333>
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, Si HR, Zhu Y, Li B, Huang CL, Chen HD, Chen J, Luo Y, Guo H, Jiang RD, Liu MQ, Chen Y, Shen XR, Wang X, Zheng XS, Zhao K, Chen QJ, Deng F, Liu LL, Yan B, Zhan FX, Wang YY, Xiao GF, Shi ZL. 2020. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 579: 270-273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R, Niu P, Zhan F, Ma X, Wang D, Xu W, Wu G, Gao GF, Tan W. 2020. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine* 382: 727-733. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>