



UNIVERSIDAD  
**NACIONAL**  
DE COLOMBIA

# **Evaluación de pruebas diagnósticas en infección por SARS CoV-2 / COVID 19 en adultos**

**Carlos Augusto Solórzano Ramos**

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de medicina, departamento de medicina interna  
Bogotá, Colombia  
2020



# **Evaluación de pruebas diagnósticas en infección por SARS CoV-2 / COVID 19 en adultos**

**Carlos Augusto Solórzano Ramos**

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:

**Especialista en Infectología**

Director:

Carlos Arturo Álvarez Moreno MD. MSc. PhD. FIDSA. DTM&H

Profesor Titular. Departamento de Medicina Interna. Posgrado Infectología

Línea de Investigación:

En enfermedades infecciosas

Grupo de investigación en enfermedades infecciosas

UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de medicina, departamento de medicina interna

Bogotá, Colombia

2020



*A mi amada esposa Katherine*

*A mis hijos: Santiago y Simón*

*A mis padres: Myriam y Luis Carlos*





## **Agradecimientos**

Un camino de retos y dificultades, que hacen que lo recorrido haya sido excepcional, es por eso por lo que durante el tiempo transcurrido debo agradecer a mis padres por su apoyo incondicional e inmejorable, a mi esposa por su tiempo, amor, compañía y por alentarme siempre a mis hijos por ser mi más grande motivación y alegría.

Agradezco a mis profesores del programa de infectología por cada una de sus enseñanzas que guardo como mi mayor tesoro



## Resumen

### **Título en español: Evaluación de pruebas diagnósticas en infección por SARS CoV-2 / COVID 19 en adultos**

La humanidad en diferentes momentos de la historia ha sido afectada por brotes epidémicos, algunas de ellas con tal impacto como el de una pandemia. Recientemente en 2002 por coronavirus SARS (Severe acute respiratory syndrome por sus siglas en inglés), en 2009 Influenza H1N1 (gripe porcina), en 2012 MERS (Middle East respiratory syndrome por sus siglas en inglés), entre otras. En diciembre de 2019 en la ciudad de Wuhan China, aparece un nuevo virus del grupo de los coronavirus, denominado SARS – CoV-2 (severe respiratory acute syndrome 2, por sus siglas en inglés) con una expansión mundial rápida y con tasas de transmisibilidad y letalidad elevadas. Los datos de letalidad van desde 0.1 % hasta 13.8 % relacionados con la edad, con una tasa de mortalidad global de 0.66 %. Estimaciones que evalúan la proporción de personas infectadas con probabilidad de ser hospitalizadas incrementaron con la edad, mostrando que personas mayores de 80 años tenían una probabilidad del 18.4 %. Al mismo tiempo que progresaba la pandemia se fueron desarrollando diferentes pruebas con diferentes técnicas para el diagnóstico de esta infección. Algunas de ellas son las pruebas moleculares, pruebas de antígeno, pruebas de detección de anticuerpos que hacen parte de las herramientas en el laboratorio para la identificación de la infección por SARS CoV-2

**Métodos:** Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura, por vía electrónica a través de la base de datos Medline, embase, proquest, y búsqueda en literatura gris, entre enero y noviembre de 2020, de todas las publicaciones disponibles que hubiesen evaluado el rendimiento de las pruebas disponibles para hacer el diagnóstico de COVID 19 en adultos sintomáticos, se describieron las características demográficas disponibles, a las cuales se aplicó las herramientas de riesgo de sesgo por medio de quadas -2 y The Joanna Briggs Institute Critical Appraisal tools según la metodología del estudio.

Resultados: Se evaluaron 174 artículos, finalmente se analizaron 34 estudios. La mayoría de estos artículos fueron publicados entre julio y noviembre, los Estados Unidos de América representa el 35 % (12) de los artículos publicados. El 35.2% (12) estudios evaluaron pruebas moleculares y 64.7% (22) estudios pruebas serológicas, corresponde a 7292 pacientes. La evaluación de sesgo por Quadas 2 se aplicó a 29 estudios que mostró un riesgo bajo para ítem de selección de pacientes en 44.8 %, riesgo alto 41.3 % para ítem de prueba índice, 48 % no fue claro para el ítem de estándar de referencia y riesgo bajo 93.1 % para el ítem de flujo de pacientes. Tres estudios con la herramienta The Joanna Briggs Institute Critical Appraisal todos aprobaron para bajo riesgo de sesgo. En 59% (13/22) de los estudios que evaluaron pruebas serológicas usando ambos anticuerpos (IgM/IgG), el 31.8 % (7) fueron pruebas de inmunocromatográficas. En las pruebas serológicas la sensibilidad más alta fue 99 % después del día 15. La especificidad en general de las pruebas moleculares fue superior a 90 %. El rango de sensibilidad para las muestras respiratorias va desde 28.6% hasta 99 %, la más alta está relacionada con muestras de esputo y saliva.

Conclusión: En esta revisión varios estudios no caracterizaron adecuadamente su población, aumentando así la heterogeneidad, limitando así definir si son extrapolables los datos en nuestro medio. Casi la mitad de los estudios tuvo riesgo de sesgo en los diferentes ítems evaluados, indicando que no fue claramente descrito los elementos metodológicos. Sin embargo, la RT-PCR desde el comienzo de la pandemia se ubica como prueba de referencia, aunque no cumpla con el rendimiento de un Gold estándar y las pruebas serológicas son de apoyo en enfermedad tardía (más de 11 días de inicio de síntomas).

**Palabras clave:** SARS CoV-2, COVID-19, diagnóstico, sintomáticos, RT-PCR, serología, revisión sistemática.

## Abstract

### **Título en inglés: Evaluation of diagnostic tests in SARS CoV-2 / COVID 19 infection in adults**

Humanity at different times in history has been affected by epidemic outbreaks, some of them with such an impact as that of a pandemic. Recently in 2002 by coronavirus SARS (severe acute respiratory syndrome), in 2009 Influenza H1N1 (swine flu), in 2012 MERS (Middle East respiratory syndrome), among others. In December 2019 in the city of Wuhan China, a new virus from the group of coronaviruses, called SARS - CoV-2 (severe acute respiratory syndrome 2, for its acronym in English) appears with a rapid worldwide expansion and with rates of transmissibility high lethality. The fatality data ranges from 0.1% to 13.8% related to age, with an overall mortality rate of 0.66%. Estimates that evaluate the proportion of infected people with a probability of being hospitalized increased with age, showing that people over 80 years of age had a probability of 18.4%. At the same time that the pandemic progressed, different tests were developed with different techniques for the diagnosis of this infection. Some of them are molecular tests, antigen tests, antibody detection tests that are part of the tools in the laboratory for the identification of SARS CoV-2 infection.

**Methods:** A systematic literature search was carried out electronically through the Medline database, embase, proquest, and gray literature search, between January and November 2020, of all available publications that had evaluated the performance of the tests available to make the diagnosis of COVID 19 in symptomatic adults, the available demographic characteristics are described, to which the risk of bias tools were applied using quadas -2 and The Joanna Briggs Institute Critical Appraisal tools according to the methodology of the study.

**Results:** 174 articles were evaluated, finally 34 studies were analyzed. Most of these articles were published between July and November, the United States of America represents 35% (12) of the articles published. 35.2% (12) studies evaluated molecular tests and 64.7% (22) studies serological tests, corresponding to 7292 patients. The assessment of bias by Quadas 2 was applied to 29 studies that showed a low risk for patient selection item in 44.8%, high risk 41.3% for index test item, 48% was not clear for

the reference standard item and 93.1% low risk for the patient flow item. Three studies using The Joanna Briggs Institute Critical Appraisal tool all passed for low risk of bias. In 59% (13/22) of the studies that evaluated serological tests using both antibodies (IgM / IgG), 31.8% (7) were immunochromatographic tests. In serological tests the highest sensitivity was 99% after day 15. The overall specificity of molecular tests was greater than 90%. The sensitivity range for respiratory samples goes from 28.6% to 99%, the highest being related to sputum and saliva samples.

**Conclusion:** In this review, several studies did not adequately characterize their population, thus increasing heterogeneity, thus limiting whether the data can be extrapolated in our setting. Almost half of the studies had a risk of bias in the different items evaluated, indicating that the methodological elements were not clearly described. However, RT-PCR since the beginning of the pandemic is the reference test, although it does not meet the performance of a Gold standard and serological tests are supportive in late disease (more than 11 days of symptom onset).

**Keywords:** SARS CoV-2, COVID-19, diagnoses, symptomatic, RT-PCR, serology systematic review.

# Contenido

	Pág.
<b>Resumen</b> .....	<b>IX</b>
<b>Lista de figuras</b> .....	<b>XV</b>
<b>Lista de tablas</b> .....	<b>XVI</b>
<b>Lista de Símbolos y abreviaturas</b> .....	<b>XVII</b>
<b>1. Introducción</b> .....	<b>¡Error! Marcador no definido.9</b>
<b>2. Marco teorico</b> .....	<b>¡Error! Marcador no definido.9</b>
<b>2.1. Generalidades</b> .....	<b>¡Error! Marcador no definido.9 - 20</b>
<b>2.2 Pruebas diagnosticas</b> .....	<b>21</b>
2.2.1 Pruebas moleculares.....	21 - 23
2.2.2 Pruebas de antígeno .....	23 - 24
2.2.3 Pruebas serologicas .....	24 - 26
<b>2.3 Acerca de las revisiones sistematicas</b> .....	<b>26 - 27</b>
<b>3. Planteamiento del problema</b> .....	<b>27 - 28</b>
<b>4. Justificacion</b> .....	<b>28</b>
<b>5. Objetivos</b> .....	<b>29</b>
<b>6. Metodologia</b> .....	<b>29</b>
6.1 Diseño.....	29
6.2 Tipos de estudio .....	31
6.3 Recolección de datos y analisis .....	31
6.3.1 Selección de los estudios .....	31
6.3.2 Extracción y manejo de los datos .....	31
6.3.3 Evaluacion calidad metodologica.....	31 - 32

6.4 Plande analisis.....	34
<b>7. Aspectos eticos .....</b>	<b>33 - 34</b>
<b>8. Resultados.....</b>	<b>34 - 49</b>
<b>9. Discusion.....</b>	<b>50 - 52</b>
<b>10. Conclusiones .....</b>	<b>52 - 53</b>
<b>11. Bibliografía .....</b>	<b>55</b>

## Lista de figuras

	<b>Pág.</b>
<b>Figura 1</b> diagrama de flujo de búsqueda, selección y análisis crítico de artículos.....	36
<b>Figura 2</b> proporciones calificaciones sesgos y aplicabilidad de los estudios incluidos....	43

## Lista de tablas

	<b>Pág.</b>
<b>Tabla 1</b> características generales estudios pruebas moleculares.....	36
<b>Tabla 2</b> características generales estudios pruebas serológicas.....	37
<b>Tabla 3</b> calificación sesgos herramienta QUADAS -2 .....	40
<b>Tabla 4</b> calificación aplicabilidad herramienta QUADAS -2 .....	41
<b>Tabla 5</b> rendimiento diagnostico pruebas moleculares para el diagnóstico de infección por SARS CoV-2.....	44
<b>Tabla 6</b> rendimiento diagnostico pruebas serológicas para el diagnóstico de infección por SARS CoV-2.....	46



## Lista de abreviaturas

**ACIN** asociación colombiana de infectología

**CDC** del inglés *Centers for Diseases Control*

**COVID 19** del inglés Coronavirus disease 2019

**Ct** cycle threshold

**DOR** del inglés Diagnostic Odds Ratio

**ECA 2** enzima convertidora de angiotensina de II

**ELISA** del inglés Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

**IETS** instituto de evaluación de tecnología en salud

**FDA** del inglés Food and Drug Administration

**LR** likelihood-ratio

**MERS** del inglés Middle East respiratory syndrome

**NAAT** del inglés Nucleic Acid Amplification Test

**OMS** Organización Mundial de la Salud

**PAHO** del inglés Pan American Health Organization

**POCT** del inglés point of care testing

**RT-PCR** del inglés Reverse transcription polymerase chain reaction

**SARS** del inglés Severe acute respiratory syndrome

**SARS – CoV-2** del inglés severe respiratory acute syndrome 2

**STARD** del inglés standards for the reporting of diagnostic accuracy studies



# 1. Introducción

La humanidad en diferentes momentos de la historia ha sido afectada por brotes epidémicos, algunas de ellas con tal impacto como el de una pandemia. Recientemente en 2002 por coronavirus SARS (*Severe acute respiratory syndrome* por sus siglas en inglés), en 2009 Influenza H1N1 (gripe porcina), en 2012 MERS (*Middle East respiratory syndrome* por sus siglas en inglés), entre otras. En diciembre de 2019 en la ciudad de Wuhan China, aparece un nuevo virus del grupo de los coronavirus, denominado SARS – CoV-2 (*severe respiratory acute syndrome 2*, por sus siglas en inglés) con una expansión mundial rápida y con tasas de transmisibilidad y letalidad elevadas<sup>1</sup>. Los datos de letalidad van desde 0.1 % hasta 13.8 % relacionados con la edad, con una tasa de mortalidad global de 0.66 %

Estimaciones que evalúan la proporción de personas infectadas con probabilidad de ser hospitalizadas incrementaron con la edad, mostrando que personas mayores de 80 años tenían una probabilidad del 18.4 %<sup>2</sup>.

De la misma manera se han desarrollado diferentes pruebas con diferentes técnicas para el diagnóstico de esta infección. Algunas de ellas son las pruebas moleculares, pruebas de antígeno, pruebas de detección de anticuerpos que hacen parte de las herramientas en el laboratorio para la identificación de la infección por SARS CoV-2

## 2. Marco teórico

### 2.1. Generalidades

La familia de coronavirus está constituida por una gran variedad de virus ARN con sentido positivo lineales monocatenarios encontrados en peces, aves y mamíferos.

Se han distribuido en cuatro géneros principales a partir de su clasificación genética. Conocidos como coronavirus alfa, coronavirus beta, coronavirus gamma y coronavirus delta. Los primeros dos tienen como predominio infectar a mamíferos y los dos últimos a aves. EL SARS CoV-2, nuevo coronavirus, es un beta coronavirus del subgénero sarbecovirus cuya homología con el RaTG13 (coronavirus de murciélago) comparte una homología de nucleótidos del 96.2 %. Hay cinco genes reconocidos cuyas mutaciones ocurren con mayor frecuencia como lo son S, N, ORF8, ORF3a y ORF1ab<sup>3,4</sup>

---

Barcena et al. documentaron que los coronavirus son esféricos con diámetros de ~125 nm. Este virus involucra cuatro proteínas estructurales principales, las proteínas de pico (S), membrana (M), nucleocápside (N) y envoltura (E), que están codificadas dentro del extremo 3' del genoma viral<sup>5</sup>

En la superficie del virus se encuentra la proteína S y contribuye a la formación de la corona. Se ha demostrado a partir de estudios recientes que la proteína M tiene una similitud estructural variable con MERS y SARS, es la proteína de mayor abundancia con importante papel antigénico. La proteína N o proteína estructura de nucleocapside helicoidal puede unirse al ARN, permitiendo el ensamblado de genoma viral a la matriz de nucleocapside, conduciendo a una detención en la fase G2 del ciclo celular<sup>6</sup>

La proteína E es hidrófoba, constituida por tres porciones NT, TMD y CT (según su carga), se cree que permite la maduración de proteínas en el aparato de Golgi.

La entrada del virus a la célula del hospedero se da a partir de la proteína S1 y S2. El SARS CoV-2 reconoce al receptor de la ECA 2 (enzima convertidora de angiotensina de II) por medio del motivo RBD de la proteína S permitiendo su unión. La unión al receptor de la ECA 2 con el SARS-CoV-2 tiene una afinidad entre 10 a 20 veces mayor que con el SARS-CoV, luego de esta unión la vía de señalización se produce por fosforilación del receptor por CK2, puede activar AP1 y ERK182, dejando como resultado la expresión de CCL2 (ligando de quimioquinas 2) relacionada con la fibrosis pulmonar<sup>7,8</sup>. Se conoce además un receptor que hace sinergia con ECA 2 llamado TMPRSS2 (proteasa del huésped) ya que escinde la glicoproteína S viral, lo que permite la activación viral. TMPRSS2 se ha encontrado en tejido respiratorio y del tubo digestivo<sup>9</sup>.

El comportamiento epidemiológico de la infección por SARS-CoV-2 ha demostrado su alta transmisibilidad, con un impacto rápido sobre grupos poblacionales grandes; las medidas de contención y mitigación han llevado al aislamiento masivo de personas y además derivado de los procesos de contacto y contagio a medidas estrictas de cuarentena. Así mismo, el individuo asintomático infectado, presintomático, o con resolución de síntomas del cuadro infeccioso, podría ser fuente de transmisión si no se somete a contención y cuarentena la cual se basa en la realización de pruebas diagnósticas<sup>10, 11</sup>. El número básico de reproducción (R0) corresponde al número de casos originados de un caso nuevo en una población susceptible, para el caso de crucero *Diamond Princess* fue de 2.68 y en el modelo de infección en Hubei fue de 2.28,

para Colombia en el escenario sin intervenciones  $R_0$  de 2.25 y un  $R_0$  luego de 4 semanas de cuarentena en 1.2<sup>12</sup>.

## 2.2 Pruebas diagnósticas

El diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2 es un constructo, cuadro clínico y pruebas diagnósticas como son: imágenes como tomografía de tórax con cortes de alta resolución, marcadores de compromiso sistémico y estudios para documentar la presencia del virus (RT-PCR (Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real), pruebas de antígeno o indirectamente (pruebas serológicas (IgM/IgG por diferentes técnicas)<sup>13</sup> Desafortunadamente debido a las implicaciones que conlleva el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 es necesario en lo posible, documentar la presencia del virus. No todas las pruebas documentan la presencia del virus ya que otras lo hacen de forma indirecta cuya técnica detecta la presencia de anticuerpos dirigidos contra antígenos virales, esta situación dificulta su elección ya que el rendimiento de estas pruebas es variable, presentando un porcentaje significativo de falsos negativos o falsos positivos. Hay otros estudios como la secuenciación viral, cuyo propósito es confirmación de la presencia del virus, útil para mostrar mutaciones del genoma viral y por último el cultivo viral que no se recomienda de rutina<sup>14</sup>. La prueba recomendada tanto para el seguimiento epidemiológico de la pandemia en cada país, como para la evaluación de pacientes en los ensayos de diagnóstico y de evaluación de intervenciones es la basada en amplificación de ácidos nucleicos virales. La mayor parte de los países han implementado el protocolo que fue diseñado por los CDC (por sus siglas en inglés *Centers for Diseases Control*) de EE. UU. (US HHS, 2020)<sup>13</sup>.

Los coronavirus tienen varios blancos moleculares dentro de su genoma para ser utilizados para ensayos de amplificación por PCR y reconocidas para ensayos de antígeno<sup>14,1</sup>. Estos genes codifican proteínas estructurales de pico(S), de envoltura (E), de transmembrana (M), helicasa (Hel) y nucleocápside (N), e incluyen genes accesorios específicos de la especie requeridos para la replicación viral y un marco de lectura abierto ORF1ab donde se encuentra la proteína no estructural ARN polimerasa dependiente de la ARN (RdRP)<sup>16</sup>

### 2.2.1 Pruebas moleculares

---

Durante muchos años la ciencia ha intentado encontrar nuevas herramientas para el diagnóstico de las enfermedades infecciosas, pruebas en las que se optimice la sensibilidad, especificidad y disminución en el tiempo de resultado. Se han diseñado alternativa a las pruebas convencionales de laboratorio, entre estas están la reacción en cadena de polimerasa (PCR), hibridación de sondas de ADN, secuencias de genomas, secuencias paralelas, piro secuenciación, polimorfismo amplificado aleatorio de ADN (RAPD) entre otras<sup>17</sup>.

Las pruebas de PCR se han ubicado como una de las principales técnicas de identificación microbiológica molecular, permite la amplificación selectiva de cualquier segmento de ADN, detección de mutaciones, entre muchas otras utilidades<sup>18</sup>. La hibridación es una técnica basada en la unión de dos cadenas sencillas de ácidos nucleicos de estructuras de doble hebra, las cuáles son híbridos de ADN, ARN-ARN o ARN-ADN, finalmente se comparan dos secuencias una homogénea distinguida y otra heterogénea no conocida que contiene la secuencia diana a evaluar<sup>19</sup>.

Basados en la utilidad de las pruebas moleculares se tienen diferentes protocolos con diferentes dianas de amplificación, de los genes que codifican proteínas en SARS CoV-2. Los protocolos sugeridos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) están dirigidos a la amplificación de ORF, genes E y N principalmente y están siendo utilizados para diagnóstico a nivel mundial<sup>20,21</sup>. Otros ensayos moleculares de plataformas abiertas o cerradas (estuches comerciales) han sido aprobados para su distribución por las autoridades reguladoras nacionales, particularmente las consideradas por la OMS y la FDA<sup>22,21</sup>. A pesar de que estos protocolos no muestran las secuencias de los iniciadores (primers) y sondas, los genes blanco de amplificación son los mismos mencionados en los protocolos in house e incluyen 2 o 3 genes en una misma reacción<sup>23</sup>

Inicialmente en Colombia por indicación de la Organización Panamericana de la Salud (PAHO), se acogió el protocolo del Instituto de Virología Charité de Berlín; éste se fundamenta en la detección de dos marcadores en el genoma viral: el gen E y el gen RdRp, el gen E se utiliza como tamización, pues detecta un gen común a todos los Sarbecovirus, seguido de la confirmación de las muestras positivas para éste a través de la detección del gen RdRp, con sondas específicas para SARS-CoV-2. No obstante, siguiendo las directrices de laboratorio para detección y diagnóstico de infección por

SARS-CoV-2/COVID-19, en las cuales la PAHO aclara que el único Sarbecovirus que circula actualmente en las Américas en humanos es el virus responsable de la COVID-19, es posible realizar la confirmación con solo uno de los genes siempre y cuando las curvas establecidas y los parámetros de calidad sean óptimos, sin embargo, algunos estudios han demostrado una mayor sensibilidad amplificando el gen E y por ello se recomienda priorizar este gen como marcador seleccionado<sup>22,24,25</sup>. Independientemente, del protocolo establecido para el diagnóstico de SARS-CoV-2/COVID-19 es indispensable conocer su sensibilidad y especificidad. Por otro lado, la interpretación de la prueba molecular está relacionada con el Ct (cycle threshold), haciendo referencia a la cantidad de ciclos que supera el nivel de detección y por medio del cual el resultado se considera positivo. En países como China y Estados Unidos, un Ct menor a 40 es considerado como un resultado positivo, lo que permite la detección de muy pocas partículas de ARN<sup>15,26,27</sup> indicando una alta sensibilidad de detección de la técnica para el diagnóstico inicial de SARS-COV-2/COVID-19. El rendimiento de la prueba parece ser variable según el tipo de muestra, esto está relacionado con la carga del virus en el lugar de donde se obtiene la muestra, por lo que es importante dilucidar como cambian los valores de sensibilidad y especificidad.

Se ha demostrado que el ARN viral se puede detectar en etapa presintomática (2- 3 días antes)<sup>28</sup> y con el pasar del tiempo a partir del inicio de los síntomas la probabilidad de detectar partículas virales en muestras respiratorias disminuye progresivamente, en especial después del día diez, por esta razón, un resultado negativo de esta prueba, bajo una sospecha clínica alta, implica la necesidad de repetir la prueba. También se ha informado que en los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 grave, la carga viral en las muestras respiratorias continúa siendo alta durante la tercera y cuarta semanas después del inicio de los síntomas<sup>29</sup>.

La prueba de RT-PCR para SARS-CoV-2/COVID-19 se puede realizar en diferentes muestras con una sensibilidad diferente: Lavado bronco alveolar (93%), aspirado bronquial o esputo (72%) e hisopado naso y orofaríngeo (63%). Estos resultados coinciden con lo reportado por Zou et al. quienes advirtieron que se detectan cargas virales más altas con muestras obtenidas por hisopado nasofaríngeo cuando se compararon con muestras obtenidas por hisopado orofaríngeo<sup>30,31</sup>.

## **2.2.2 Pruebas de antígeno**

Estas pruebas miden la presencia de proteínas virales, con mayor frecuencia medida con la proteína de la nucleocapside a partir de muestras de secreción nasofaríngea. Este tipo de pruebas ha dejado preocupaciones en relación con falsos negativos y la variabilidad en el muestreo.

Diao, et al. reportaron datos de una prueba de inmunocromatografía que detecta proteína N de SARS CoV-2 comparada con NAAT (test de amplificación de ácidos nucleicos) cuyo Ct era de 40, indicando que su utilidad es identificar casos cuya carga viral es elevada. La mayoría de las pruebas para detección de antígeno son por técnica de inmunocromatografía de flujo lateral, los diferentes estudios de validación han mostrado sensibilidad menor a la de la prueba molecular. Respecto a su especificidad aún no hay claridad del todo ya que tienen reacción cruzada con otros Coronavirus humanos<sup>32</sup>.

Se reconoce la necesidad de pruebas de diagnóstico en el lugar de atención POCT (point of care testing por sus siglas en inglés) para detectar antígenos virales en muestras clínicas, resultados en menos de 30 minutos. Estudios de diferentes pruebas encontraron alto nivel de concordancia 99.5 % con pruebas de PCR y alta especificidad 99 %, sin embargo, respecto a sensibilidad con valores que van desde 30 a 93.9 %<sup>33</sup>.

Pruebas POCT han demostrado ser eficaces durante la fase aguda, esto es unos días después del inicio de los síntomas cuando la carga viral en el tracto respiratorio superior está en su punto más alto. En la actualidad se reconoce que las pruebas antigénicas cuando se aplican en la detección masiva podrían disminuir la carga sobre los laboratorios de virología<sup>34</sup>.

### **2.2.3 Pruebas serológicas**

Parte de la respuesta inmunológica se basa en la interacción antígeno y anticuerpos, es así como en dos etapas una precoz y una tardía tiene como resultado la producción de anticuerpos IgM (inmunoglobulina M) e IgG (Inmunoglobulina G) respectivamente. La concentración de IgM no es muy alta y su persistencia es variable según la respuesta a determinado antígeno, se relaciona con infecciones agudas, en algunas patologías se relaciona también con la actividad de la enfermedad. Por otro lado, la producción de IgG inicia su producción más tardíamente con pico variable según el antígeno, pero puede



alcanzar meseta 3 a 6 semanas y posteriormente presenta un descenso. Es por esto por lo que la realización de anticuerpos IgM e IgG son de ayuda entendiendo la cinética de estos para apoyar con su elevación el diagnóstico tanto de infección aguda con IgM elevada e IgG en dos tomas con tendencia a la elevación o infección previa no aguda cuando solo la IgG esta positiva<sup>35</sup>.

El laboratorio debe evaluar la presencia de anticuerpos por medio de las pruebas de serología, siendo este un modo indirecto de hacer el diagnóstico. La producción de anticuerpos más específicos y de afinidad mayor hacen posible la mejoría de técnicas ya existentes (inmunofluorescencia indirecta, latex, hemaglutinación, etc) y la aparición de micro técnicas (radioinmunoensayo, prueba inmuno absorbente ligado a enzima), en donde se utilizan pequeños volúmenes de muestra para su realización y que mejoran su rendimiento<sup>35</sup>.

Las pruebas serológicas de detección de IgM/ IgG se pueden realizar por diferentes técnicas (ELISA, inmunocromatográfica, quimioluminiscencia), se considera adecuado que se hagan validaciones previas a su uso con un número adecuado de muestras, de modo que sean consideradas reproducibles. Las pruebas serológicas inmunocromatográficas detectan tanto de IgM e IgG a partir de antígenos del virus como la nucleoproteína (N) y la proteína S (spike), permitiendo mayor probabilidad de lograr el diagnóstico. El estudio de Lei-Liu et al demostró que al realizar siempre los 2 tipos de inmunoglobulinas se logra detectar una mayor cantidad de casos tanto en población confirmada como en población sospechosa<sup>14</sup>. De igual forma Zhengtu Li et al, demostraron que la frecuencia de positividad de IgM/ IgG fue mucho más frecuente comparado a resultados individuales (95% vs 5%)<sup>36</sup>.

Teniendo en cuenta la cinética de la respuesta inmune en pacientes con infección por SARS-CoV-2 se considera que el punto para usar pruebas serológicas son 10 días a partir del inicio de los síntomas. Esto debido a que a partir de ese momento se ha documentado que hasta la mitad de los pacientes infectados ya podrían tener estos anticuerpos, y que al combinar estas pruebas con RT-PCR de SARS-CoV-2 en algoritmos diagnósticos se aumenta la probabilidad de lograr un diagnóstico. Li Guo et al. evaluó el perfil inmunológico de los pacientes con infección por SARS-CoV-2, demostrando que a partir del día 7 de síntomas la mayoría de los casos evidenció un aumento importante de la IgM en un valor que es detectable. De igual forma Lei-Liu et al.

demonstraron que al combinar la RT-PCR y la medición de inmunoglobulinas se superaba el rendimiento diagnóstico de la RT-PCR como prueba única debido principalmente a un aumento de la sensibilidad al hacer las 2 pruebas en paralelo<sup>14,37</sup>. Este estudio documentó en pacientes infectados mayor porcentaje de positividad cuando se combinaron las pruebas en comparación a resultados individuales de las mismas. Por otra parte, Zhegtu Li et al. describieron que la inclusión de las pruebas serológicas en algoritmos diagnósticos incrementó la sensibilidad a 88% y mantuvo la especificidad de 90%<sup>36,38</sup>

## 2.3 Acerca de las revisiones sistemáticas

Una revisión sistemática se trata de una revisión estructurada de la literatura que aborda una pregunta de investigación, con la intención de responderla mediante un análisis de la evidencia; tiene un contenido explícito de objetivos, materiales y métodos y ha sido conducida de acuerdo con una metodología reproducible. Dentro de las revisiones sistemáticas se encuentra el metaanálisis, el cual es un análisis matemático de los resultados de dos o más estudios primarios que estudian la misma hipótesis, aunque este tipo de estudio puede aumentar la precisión de un resultado, es importante asegurarse que la metodología usada sea válida y confiable<sup>39</sup>.

Dentro de las ventajas de las revisiones sistemáticas se encuentra la reducción de sesgos y la confiabilidad de las conclusiones dada la metodología utilizada. Además, sintetiza la información y permite que esta pueda ser analizada de una forma más rápida y confiable por el personal de la salud y los investigadores. Los metaanálisis aumentan la precisión de los resultados<sup>39,40</sup>

Para realizar una revisión sistemática lo primero es determinar los objetivos de la revisión, esto usualmente a partir de una pregunta clínica, que además plantea los criterios de elegibilidad de los estudios. Posteriormente debe iniciarse la búsqueda de los estudios y definir si estos cumplen los criterios de inclusión. Esta búsqueda debe ser sistemática con el fin de identificar todos los posibles estudios a incluir, teniendo en cuenta aquellos escritos en idiomas extranjeros, para esto debe recurrirse a las bases de datos reconocidas como Medline, Cochrane, Pubmed, entre otras, pero además es importante también hacer una búsqueda de la “literatura gris”, es decir “aquella que es

producida en todos los niveles académicos, gubernamentales, comerciales e industriales en formatos electrónicos o impresos no controlados por editores comerciales” y la identificación de literatura no publicada, por ejemplo datos recogidos por expertos en el campo<sup>41</sup>.

Una vez se recolecte toda la información, deben incluirse en la revisión aquellos estudios que cumplan los criterios de elegibilidad, las exclusiones deben ser justificadas. Posteriormente deben tabularse la característica de cada ensayo clínico y evaluar el “peso” de cada uno, es decir el valor que tendrán dentro del análisis matemático, para esto se revisa:

1. La calidad metodológica, que incluye el diseño del estudio y como se condujo este, tratando de encontrar posibles fallas que produjeran sesgos. Esta evaluación se realiza mediante diversas escalas, que serán expuestas posteriormente en la sección de metodología.
2. La precisión, midiendo la probabilidad de errores al azar, usualmente se representa como el ancho del intervalo de confianza de un resultado.
3. La validez externa, que refleja la aplicabilidad de los resultados en determinada población<sup>51</sup>

Posteriormente se realizan los análisis de sesgos, para lo cual existen 2 métodos, visual y estadístico. El primero mediante el gráfico “forest plot” en el cual se pueden observar la dispersión de los datos. El segundo, mediante técnicas matemáticas para determinar la significancia de si existe o no sesgo. A menor heterogeneidad y ausencia de sesgos de publicación la validez de los datos es mejor, por lo tanto, podría entonces realizarse el metaanálisis<sup>41</sup>

La evaluación de sesgos y calidad metodológica es difícil de distinguir, existen múltiples herramientas. Una de ellas es la iniciativa STARD para los estudios de validez diagnóstica, de modo que permita identificar los sesgos del estudio. Por otro lado, la herramienta QUADAS-2 por medio de un cuestionario evalúa la calidad de los estudios primarios incluidas las revisiones sistemáticas de pruebas de diagnóstico<sup>42</sup>.

### **3. Problema**

En diciembre de 2019, pacientes que habían estado expuestos a un virus posiblemente por contacto directo con animales infectados o sus secreciones en un mercado de la

ciudad Wuhan<sup>43-45</sup>, China, se reconoce en enero 2020<sup>46,47</sup> como Coronavirus disease 2019, (COVID-19), el cual hace parte de la subfamilia Orthocoronavirinae, género Betacoronavirus. Grupo de virus considerados altamente patogénicos en el ser humano<sup>48</sup>. Las manifestaciones clínicas son variadas, un grupo importante presenta enfermedad similar a influenza en la que predomina la fiebre, sin embargo, hasta el 10 % de los casos cursa sin fiebre<sup>49</sup>, hasta en el 17 % de los casos hay síntomas intestinales<sup>50</sup> y adicionalmente un 10 % presentan pérdida del olfato o el gusto con algunas estimaciones basadas en estudios observacionales que van de 44 a 52 %<sup>51,52</sup>. El diagnóstico más común en pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19 grave es la neumonía grave, sin embargo, la mayoría de las personas con SARS-CoV-2/COVID-19 tienen una enfermedad leve o no complicada (81%), algunas desarrollan una enfermedad grave que requiere oxigenoterapia (14%) y aproximadamente 5% requerirá un tratamiento de unidad de cuidados intensivos. De los enfermos críticos, la mayoría necesita ventilación mecánica<sup>53</sup>. Los resultados negativos entre ellos la muerte y la alta capacidad de transmisión de persona a persona hace que el diagnóstico de la infección por SARS CoV-2/COVID 19 se haga de forma temprana, ya que de esta manera se pueden definir intervenciones como el aislamiento con impacto en la tasa de transmisión, desafortunadamente a la fecha no se han documentado intervenciones terapéuticas que cambien los resultados de mortalidad y morbilidad. Se disponen de diferentes pruebas (moleculares, antigénicas y de anticuerpos)<sup>54,14,55</sup>, para el diagnóstico, aunque se requiere determinar su rendimiento y bajo qué parámetros podrían ser de utilidad en los pacientes con sospecha de SARS CoV-2 / COVID 19. La necesidad de pruebas de amplia disponibilidad, rápidas, precisas y confiables ha hecho que durante la pandemia haya aumentado la cantidad de pruebas con las características previamente mencionadas con el objetivo de ayudar a mitigar las consecuencias de la enfermedad. Se reconoce que en la fase sintomática de la enfermedad y en el asintomático con contacto estrecho la prueba de PCR y prueba de antígeno son de utilidad, por otro lado, en la fase de recuperación o convaleciente las pruebas de anticuerpos muestran un rendimiento aceptable. Hay otros escenarios de aplicación de las pruebas moleculares y se trata de la tamización y en el escenario de retiro del aislamiento. Aunque hay diferentes escenarios para la aplicación de pruebas diagnósticas, el objetivo de este trabajo es identificar la utilidad de pruebas diagnósticas en paciente sintomático.

## **4. Justificación**

La literatura acerca del SARS- CoV-2, virus que genera la enfermedad denominada COVID 19 (coronavirus Disease 19, por sus siglas en inglés) ha tenido un crecimiento exponencial desde su descubrimiento. En enero de 2020 se libera primer genoma del virus por GenBank, permitiendo generar blancos moleculares y así mismos técnicas para la identificación de éste en el laboratorio, posteriormente se generaron datos de la cinética de antígenos y anticuerpos cuya interpretación ha evolucionado, incluyéndolos como herramientas para su diagnóstico<sup>14</sup>. Sin embargo, aún existen dificultades para su interpretación y múltiples publicaciones con información que se controvierte por lo que es importante y relevante organizar la información con mejor calidad de evidencia.

## **5. Objetivos**

### **Objetivo principal**

Determinar cuáles son las pruebas diagnósticas que se deben realizar en personas sintomáticas con sospecha de infección por SARS CoV-2/COVID 19, a través de una revisión sistemática de la literatura disponible.

### **Objetivos específicos**

- Describir las variables demográficas de la población incluida en los distintos estudios.
- Identificar cuál es el rendimiento de las pruebas moleculares (PCR-TR, anticuerpos, antígenos) en el diagnóstico de infección por SARS CoV-2/COVID 19
- Identificar según la cinética de la infección por SARS CoV-2 / COVID 19 en qué momento de la enfermedad tienen mejor rendimiento las pruebas diagnósticas

## **6. Metodología**

### **6.1 Diseño**

Previa autorización del protocolo de investigación por parte del comité de ética de la facultad de Medicina, se llevó a cabo una revisión sistemática para resolver la pregunta de investigación. Revisión sistemática de la literatura de enero a noviembre de 2020 sobre la utilidad de la PCR-TR- SARS-COV2, antígenos de SARS-CoV-2 y anticuerpos IgM e IgG dirigidos contra SARS-COV2 en personas sintomáticas.

Se realizó la búsqueda de la literatura con los términos mesh (((("COVID-19" [Supplementary Concept] AND "COVID-19 diagnostic testing" [Supplementary Concept]) AND "Diagnosis"[Mesh])) NOT "Disease Management"[Mesh]), en las siguientes bases de datos MEDLINE, EMBASE, PROQUEST) con la siguiente estrategia de búsqueda y en la Organización Mundial de la Salud para los artículos publicados desde enero de 2020 mediante el uso de los términos " Pruebas de laboratorio para el nuevo coronavirus de 2019 (2019-nCoV), adicionalmente se hizo una búsqueda en bola de nieve en la literatura gris por medio de motores de búsqueda en red (Google, altavista, yahoo), referencias que se fueron enlistadas en una base de datos de EXCEL®, en donde se registró el año, autor y nombre del artículo. Posteriormente se hizo la evaluación cualitativa y cuantitativa de la información en estudios primarios, tipo ensayo clínico, en la que se evaluaron las diferentes pruebas utilizadas para el diagnóstico de SARS CoV-2/COVID19 y con los datos obtenidos de diferentes fuentes se integró la información de los estudios seleccionados que sirvieron de utilidad para generar recomendaciones en el consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS CoV-2 / COVID 19 en establecimientos de atención de la salud en Colombia y recopiladas a través de un consenso interino.

## **Estrategia pico**

Población: Pacientes sintomáticos con sospecha de infección por SARS CoV-2

Intervención: pruebas para diagnóstico de infección por SARS CoV-2: moleculares, antígeno y serológicas

Comparación: Prueba molecular como estándar para antígeno y serología

Desenlace: Sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de infección por SARS CoV-2

## **6.2 Tipos de estudio**

Para efectos de esta revisión sistemática de pruebas diagnósticas, se incluyeron estudios de corte transversal, series de casos prospectivas y retrospectivas, cohortes de pacientes consecutivos en los que a todos los participantes se les haya practicado una prueba molecular de antígeno o serología. Se incluyeron estudios publicados desde enero a noviembre de 2020, como criterio de elegibilidad se tuvo en cuenta estudios en adultos mayores de 18 años, donde incluyeron comparación entre diferentes pruebas de diagnóstico, pruebas diagnósticas moleculares, antígenos y anticuerpos IgM e IgG en sintomáticos, se excluyeron estudios en cuyo desenlace no evaluó diagnóstico, que reportaron solo hallazgos clínicos, cuyo diagnóstico estaba basado en técnicas de imagen, reportes de caso, artículos de opinión y cartas al editor.

## **6.3 Recolección de datos y análisis**

### **6.3.1 Selección de los estudios**

Dos revisores, de manera independiente, aplicaron los criterios de selección a los títulos y resúmenes identificados por la estrategia de búsqueda. Cuando la información no fue suficiente para incluir o excluir el estudio, se procedió a recuperarlo en texto completo. Los desacuerdos se resolvieron por consenso. Se incluyeron artículos en los idiomas inglés y español.

### **6.3.2 Extracción y manejo de los datos**

Dos revisores de manera independiente extrajeron la información de los estudios seleccionados. Los desacuerdos se resolvieron por discusión. Una vez establecidas las bases de datos y las palabras clave, se hizo la búsqueda de artículos. Las características del estudio, incluido el año de publicación, el número de pacientes, el tipo de prueba diagnóstica, escenario en que fue usada y su rendimiento se recuperó del texto una vez ya definido el total de artículos en una lista de EXCEL® ordenados de forma ascendente según la fecha de publicación. El rendimiento de cada prueba se describió por medio de la sensibilidad y la especificidad de cada prueba diagnóstica encontrada. De manera secundaria se calculó la razón de verosimilitudes diagnósticas positivas (LR positivo =  $\frac{\text{Sensibilidad}}{(100 - \text{Especificidad})}$ ), negativas (LR negativo =  $\frac{(100 - \text{Sensibilidad})}{\text{Especificidad}}$ ).

Especificidad) y la razón de razones de verosimilitudes o Diagnóstico Odds Ratio (LR positivo/LR negativo))

### **6.3.3 Evaluación calidad metodológica.**

A partir de la selección se incluyeron los artículos encaminados a resolver el interrogante sobre cuáles pruebas deben usarse para el diagnóstico de pacientes con SARS CoV-2 y se aplicaron diferentes herramientas para evaluar la calidad metodológica.

Se usó la lista de chequeo Quadas-2 para el riesgo de sesgo y la aplicabilidad. Dos revisores independientes aplicaron la herramienta Quadas-2. QUADAS-2 se aplicó en cuatro fases:

La fase 1 es un resumen de la pregunta de la revisión. En esta fase, se deben describir las características de la revisión sistemática: los pacientes, la prueba diagnóstica, la prueba de referencia y la enfermedad o situación que se estudia.

La fase 2 donde se adaptaron al estudio en concreto que se analiza, las preguntas orientativas que ayudarán a interpretar la calidad del estudio.

La fase 3 Se estableció un diagrama de trabajo (diagrama de flujo). Se revisó el diagrama de flujo de cada estudio primario y si no lo tenía, se realizó un diagrama de cada estudio. Con un diagrama de trabajo apropiado se evaluó el riesgo de sesgo. De esta manera se obtuvo información acerca de método de inclusión de los pacientes (es decir si son pacientes consecutivos con síntomas que hacen sospechar que tienen la enfermedad, o si son casos y controles).

En la fase 4 se valoró el riesgo de sesgo y la aplicabilidad:

Riesgo de sesgo:

En la primera parte de cada área se valoró el sesgo y está estructurada en tres secciones: 1) qué información se proporcionó para poder evaluar el riesgo de sesgo; 2) las preguntas orientativas, y 3) la valoración del riesgo de sesgo.

Las preguntas orientativas se respondieron con los términos: “sí”, “no”, o “no claro”. El riesgo de sesgo se valoró como “bajo”, “alto”, o “no claro”. Si todas las preguntas orientativas fueron respondidas como sí, entonces el riesgo es bajo. Si alguna se responde como no, existe riesgo de sesgo.

Aplicabilidad: según la información en base a lo que se concluye acerca de la aplicabilidad.



Los desacuerdos se resolvieron por consenso. El resultado de la evaluación de calidad metodológica se presenta en una tabla resumiendo el número de estudios con bajo, alto o riesgo no claro de sesgo. Se utilizó también la herramienta The Joanna Briggs Institute Critical Appraisal tools para series de casos y estudios transversales<sup>56</sup>, donde se evalúan 8 preguntas relacionada con las características metodológicas del estudio, si la puntuación es superior a 6 puntos se considera aprobado indicando validez de sus datos con posibilidad de aplicabilidad.

## **6.4 Plan de análisis**

El análisis de datos fue de tres fases, una inicial en donde se hizo la caracterización demográfica de los distintos estudios incluidos, una segunda fase a partir del análisis sobre los hallazgos de calidad de los distintos estudios y una tercera y última fase, para el obtener el resultado global o general.

Para finalizar, la discusión de los datos obtenidos se hizo diferenciándolos según nivel de calidad del estudio, entre uno y otro.

## **7. Aspectos éticos**

De acuerdo con la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de la Protección Social de Colombia, con base en el artículo 11 de la misma, se dispone a clasificar el tipo de riesgo de presente estudio. El presente estudio constituye una investigación sin riesgo para el paciente, toda vez que la información será recolectada a través de información ya publicada. Por lo anteriormente expuesto no se requiere de consentimiento informado acorde a lo establecido en el párrafo del artículo 11 de la resolución 8430 de 1993. Se considera en este caso que existe un consentimiento subrogado una vez aprobado el proyecto por el comité de ética.

Conforme a las normas establecidas internacionalmente en la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial actualizada en el 2013, se cuenta con que el presente estudio se acopla a los lineamientos de:

- 
- Se preserva la confidencialidad de la información de las personas cuyos datos participaron en el estudio con manejo de la base de datos exclusivo por los investigadores, sin incluir en la base de datos nombres u otros datos personales.
  - Beneficencia, teniendo en cuenta que nuestro estudio no hace daño a los participantes.
  - Justicia, refiriéndonos al trato confidencialidad de los datos del estudio y la equidad en dar a conocer los aportes de este estudio a la población general.
  - Difusión, los resultados obtenidos del presente estudio se publicarán a manera de proyecto de tesis, e igualmente se realizará un manuscrito con los resultados para permitir la difusión de los mismos en revistas de referencia médica.
  - Como investigadores aclaramos que no tenemos ningún interés particular de beneficiar a una empresa o algún estamento del sistema de salud, la realización de esta investigación tiene fines netamente científicos. Los hospitales donde se recolectará la información no tienen ninguna injerencia en el manejo de los datos ni los resultados, ni tampoco recibirán prebendas de ninguna índole por ser incluidos en el proyecto.

Consideraciones ambientales: El estudio planteado no implica ningún riesgo ambiental a considerar.

## 8. Resultados

A través de la búsqueda sistemática de la literatura, con los criterios de inclusión referidos

y encontrando en esta población mayor de 18 años, se obtuvieron 149 artículos de la estrategia de búsqueda en MEDLINE, 4 para proQuest, 16 para EMBASE y 5 estudios en literatura gris por búsqueda en bola de nieve. No se encontraron artículos duplicados. Un total de 174 artículos fueron evaluados por título y resumen por dos revisores de forma independiente. Se excluyeron 140 artículos ya que no evaluaron pruebas diagnósticas (moleculares, antígeno o serológicas) o eran irrelevantes para el objetivo del estudio, 21 excluidos por que el diagnóstico se basó en imágenes, 11 estudios relacionados con análisis de prevalencia, 44 estudios con interés en descripción clínica, 7 evaluaron dinámica viral e inmunológica, 9 desarrollaron protocolos para brote o evaluación de transmisibilidad, 9 tratamiento, 5 en pacientes únicamente asintomáticos, 19 evaluaron

mortalidad y gravedad, 6 de ellos sin texto completo disponible y por último 9 de ellos por metodología de investigación no incluidos en nuestra revisión sistemática. El flujograma de este proceso está descrito en diagrama de flujo prisma (**Figura 1**). Se consideraron 34 artículos para ser evaluados y recuperados en texto completo.

La mayoría de estos artículos fueron publicados entre julio y noviembre, los Estados Unidos de América representa el 35 % (12) de los artículos publicados. El continente americano fue el que más aportó con 13, seguido por el asiático con 12 y finalmente por el europeo con 9; 21 (61.7 %) estudios evaluaron pacientes sintomáticos, 8 (23.5%) pacientes con y sin síntomas y 5 (14.7%) de estudios no describieron la presencia de síntomas de los sujetos incluidos.

A pesar de que se esperaba evaluar pruebas de diagnóstico tanto molecular, antígeno y serológica, ningún estudio incluido evaluó pruebas de antígeno; 12 (35.2%) estudios evaluaron pruebas moleculares y 22 (64.7%) estudios pruebas serológicas.

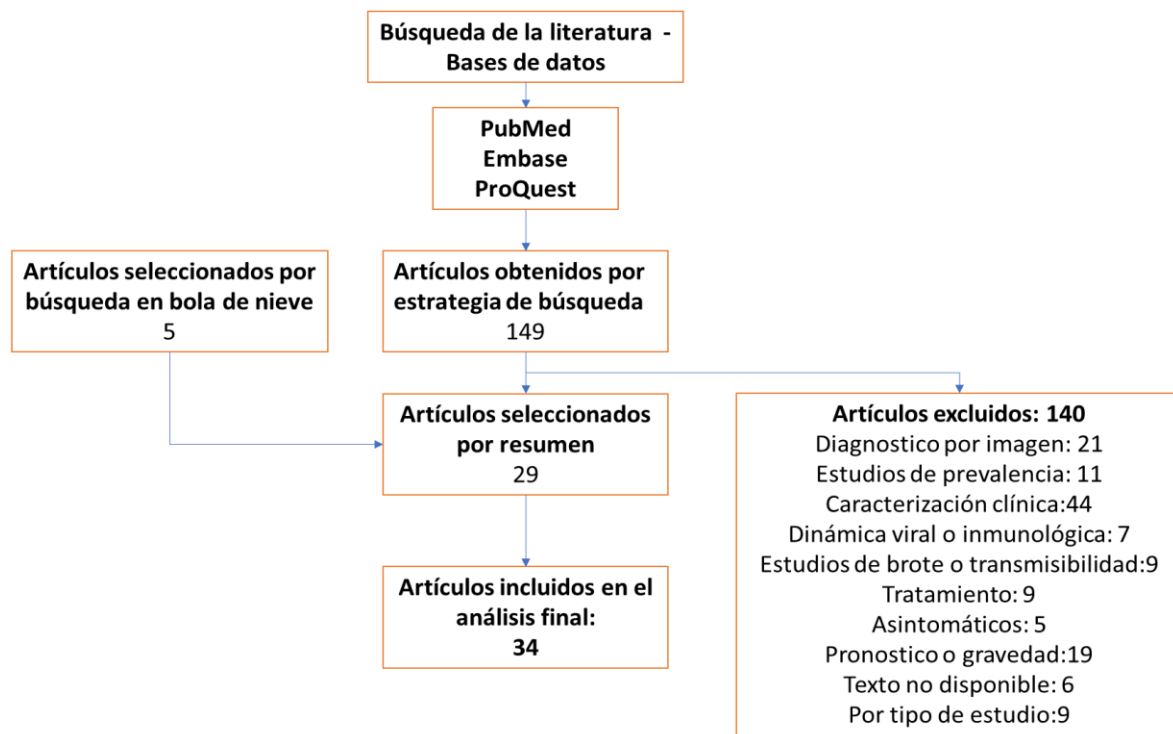
La mediana de edad para los estudios de pruebas moleculares fue de 58 años y para los estudios de pruebas de anticuerpos 54 años, la mediana del % de hombres para pruebas moleculares fue 56 % y 46 % para pruebas de anticuerpos.

La cantidad de pacientes incluidos en los estudios son 7292 a quienes se tomó al menos una muestra para procesamiento de alguna de las pruebas de diagnóstico (molecular o serológica), el rango de pacientes de los estudios va de 21 a 1599.

De los estudios que evaluaron pruebas moleculares, uno de ellos comparó la técnica RT-LAMP (amplificación isotérmica mediada en lazo de transcriptasa inversa), siete de ellas evaluaron otras plataformas de prueba molecular y los cuatro restantes evaluaron RT PCR en diferentes muestras, todos estos estudios tenían RT PCR como técnica de referencia.

El resto de los datos específicos extraídos de cada uno de los artículos están registrados en la **tabla 1 y 2**.

**Figura 1.** Diagrama de flujo de búsqueda, selección y análisis crítico de artículos.



**Tabla 1. Características generales de 12 estudios de pruebas moleculares sometidos a análisis y síntesis del rendimiento operativo de pruebas para el diagnóstico de infección por SARS CoV-2**

	Revista	Referencia ( )	Mes / Año	País	Tipo de estudio	Tamaño de muestra	Edad Media	Hombres	Hospitalizados (%)	Sintomáticos (%)	Prueba Molecular evaluada	Patrón de referencia
1	BMC Infect Dis	(57)	oct-20	EE. UU.	Estudio de pruebas dx	21	76 años	30%	0%	38%	RT-LAMP	RT - PCR

2	Virulence	(58)	oct-20	China	Transversal multicéntrico	56	54 años	50%	100%	100%	RT-PCR en Espudo vs faríngea	RT-PCR
3	Am J Clin Pathol	(59)	jul-20	EE. UU.	Px diagnóstica - prospectivo	184	NR	NR	NR	100	RT PCR Abbot ID now vs diasorin ximplexa vs roche	NA
4	J Clin Microbiol	(60)	jul-20	EE. UU.	Px diagnóstica - prospectivo	200	50 años	46%	40%	76%	RT-PCR Abbot ACOV vs Abbot IDNOW vs CDC COV.	NA
5	J Clin Microbiol	(61)	jul-20	EE. UU.	Comparación de pruebas	100	Nr	NR	NR	100	RT-PCR Accula vs SHC-LDT	NA
6	J Clin Virol	(62)	may-20	EE. UU.	Comparación de pruebas	113	65 años	60,20%	100%	100	Cepheid Xpert Xpress SARS-CoV-2 y Abbott ID Now SARS-CoV-2	Roche Cobas sars cov2
7	J Clin Microbiol	(63)	may-20	EE. UU.	Comparación de pruebas	483	Nr	NR	NR	NR	RT-PCR Xpert Xpress SARS-COV2	RT-PCR
8	J Clin Microbiol	(64)	abr-20	EE. UU.	Comparación de pruebas	104	Nr	NR	NR	100	RT-PCR CDC modificado vs Diasorin Molecular vs GenMark vs Hologic.	NA
9	J Clin Microbiol	(65)	abr-20	EE. UU.	Comparación de pruebas	108	Nr	NR	NR	NR	RT-PCR Cepheid Xpert Xpress vs Abbott ID NOW COVID-19 vs GenMark ePlex SARS-CoV-2 Test	NA
10	Euro Surveill	(66)	ene-2020	China	Transversal	297	Nr	NR	100%	100	RT-PCR	Secuenciación
11	BMJ	(29)	abril-2020	China	Cohorte	96	55 años	NR	100%	100	RT-PCR	-
12	Journal of Clinical Virology	(67)	may-20	Australia	Transversal	127	44 años	44 %	100%	100	PCR en tándem multiplex AusDiagnostics	RT-PCR

Nr: no reporta. NA: no aplica.

**Tabla 2. Características generales de 22 estudios de pruebas serológicas sometidos a análisis y síntesis del rendimiento operativo de pruebas para el diagnóstico de infección por SARS CoV-2**

Revista	Referencia	Año	País	Tipo de estudio	Tamaño de Muestra	Edad Media	Hombres	Hospitalizados (%)	Sintomáticos (%)	Prueba serológica evaluada	Patrón referencia
---------	------------	-----	------	-----------------	-------------------	------------	---------	--------------------	------------------	----------------------------	-------------------

1	PLoS One	(68)	2020	Estonia	Estudio de pruebas dx (concordancia)	97	59 años	32%	20%	80%	Maglumi SNIBE IgG VS Euroimmun IgG VS Abbott Ab VS Roche IgG VS Epitope IgG VS Liaison IgG VS Biosensor IgG VS LIPS S-RBD IgG VS LIPS IgG	RT-PCR
2	BMC Infect Dis	(69)	oct-20	China	Estudio de pruebas dx - Cohorte	67	53.8 años	56.7%	100%	70%	GICA IgM vs Elisa IgM vs Elisa IgG	RT-PCR
3	Biochem Med (Zagreb)	(70)	oct-20	Palermo Italia	Estudio de pruebas dx	70	66 años	58.5%	100%	100%	Biosynex IgM/IgG Y Maglumi IgM/IgG	RT-PCR
4	PLoS Pathog	(71)	sep-20	Reino unido	Estudio de pruebas dx	87	58.2 años	66.3%	100%	100%	Elisa IgG/IgM	RT-PCR
5	PLoS One	(72)	sep-20	EE. UU.	Px diagnostica	381	53 años	NR	Nr	100%	COVID-PRESTO® y COVID-DUO®	RT-PCR
6	Rev Peru Med Exp Salud Publica	(73)	ago-20	Peru	Transversal P diagnostica	144	41,2 años	45.5%	16%	81	Prueba rápida IgM, IgG	RT-PCR
7	J Clin Virol	(74)	oct-20	Brasil	Px diagnostica - prospectivo	122	61 años	41%	61%	100	Inmunoensayo rápido	RT-PCR Nasofaríngea y TC +/-
8	Eur J Clin Microbiol Infect Dis	(75)	ago-20	China	Px diagnostica - prospectivo	145	43 años	77%	34%	Nr	Sienna® vs Wondfo® vs Prometheus®	RT-PCR
9	Clin Microbiol Infect	(76)	nov-20	Bélgica	Px diagnostica - prospectivo	233	66.5 años	71%	Nr	100%	Roche Ig totales y Abbott, Diasorin, Snibe, Euroimmun, Mikrogen IgG	RT-PCR
10	Lancet Respir Med	(77)	sep-20	Inglaterra	Px diagnostica - prospectivo	1599	39 años	27.8%	Nr	100%	CTK Biotech COVID-19 prueba rápida IgG/IgM y Encode SARS-CO2 IgM/IgG	RT-PCR
11	Clin Biochem	(78)	oct-20	Italia	Px diagnostica - prospectivo	516	66 años	55,80%	Nr	50%	Acro bitech rápida IgM/IgG	RT-PCR nasofaríngeo
12	J Clin Virol	(79)	ago-20	EE. UU.	Px diagnostica - prospectivo	140	52.5 años	65%	Nr	100%	Abbott ARCHITECT SARS-CoV-2 IgG	inmunofluorescencia indirecta (IFA) Y RT-PCR

13	J Clin Virol	(80)	ago-20	Alemania	Px diagnostica - prospectivo	152	50 años	48%	92%	92%	ELISA de IgG e IgA comercial (Euroimmun)	RT-PCR
14	Clin Chem Lab Med	(81)	jul-20	China	Px diagnostica - prospectivo	513	53 años	Nr	Nr	100%	IgM e IgG Sars-cov2	RT-PCR
15	J Clin Virol	(82)	ago-20	EE. U U.	Retrospectivo pruebas diagnosticas	293	67 años	Nr	Nr	100%	Abbott IgG y Euroimmun ELISA IgG/IgA; LFIA NG-Test® IgG/IgM COVID-19	RT-PCR
16	J Clin Virol	(83)	ago-20	Finlandia	Px diagnostica - prospectivo	81	64 años	51.5%	Nr	Nr	Abbott IgG y Euroimmun ELISA IgG/IgA; Diasorin liaison IgG; Acro biotech IgG/IgM; Xiamen IgG/IgM	RT-PCR
17	J Clin Microbiol	(84)	jul-20	Francia	validación prueba	102	Nr	Nr	27,40%	98%	Biotech IgG/IgM vs Abbott IgG	RT-PCR
18	J Clin Microbiol	(85)	jul-20	EE. UU.	Px diagnostica - prospectivo	56	61 años	61%	58%	100%	IgG Abbott, Epitope, Euroimmun y Ortho-Clinical	RT-PCR
19	J Clin Virol	(86)	abr-20	Japon	Comparación de pruebas	139	67 años	57.1%	Nr	53	IgM e IgG Sars-cov2 One Step	RT-PCR
20	Lancet Infect Dis	(87)	mar-20	Hong Kong	Comparación de pruebas	23	62 años	56%	100%	100%	anti-NP IgG/IgM y anti-RBD IgG/IgM	RT-PCR
21	medRxiv	(88)	Feb - 2020	China	Cohortes Prospectivo	238	55 años	58	100%	100%	Elisa IgG e IGM día 7 / día 11 / día 16	RT PCR
22	Clin Infect Dis	(37)	mar - 2020	China	Casos y control	208	Nr	Nr	100%	100%	Elisa	RT PCR
Nr: no reporta.												

5 estudios de series de casos y transversales fueron evaluados por medio de la herramienta Joanna Briggs Institute y se encontró que tres de ellos aprobaron el

cuestionario para considerar sus resultados como válidos y dos no aprobaron indicando alto riesgo de sesgo.

Se evaluaron 29 estudios con metodología de pruebas diagnósticas en búsqueda de la presencia de sesgos y calificación de aplicabilidad por medio de la herramienta Quadas – 2 que puede ser apreciada en la **tabla 3** y **tabla 4**, y expresadas en proporciones en la **figura 2**.

Los estudios hechos en población adulta muestran una cierta tendencia a mayores errores metodológicos, se encontró que los errores más frecuentes o con mayores dudas sobre su ocurrencia fueron, ensamblar diseños clásicos de casos y controles, ausencia de independencia y enmascaramiento entre la prueba bajo estudio y el estándar de referencia.

Se considero que en los estudios para el ítem de selección de pacientes riesgo de sesgo bajo fue 44.8 %, para el riesgo alto de 37.9 % y no fue claro en el 17.2 %; para el ítem de prueba índice el riesgo de sesgo bajo fue 24.1 %, riesgo alto de 41.3 % y no fue claro en 34.4 %, para el ítem de estándar de referencia el riesgo de sesgo bajo fue de 34.4 %, riesgo alto 17.2 % y no fue claro el riesgo en el 48 % de los casos, para el ítem de flujo de pacientes el riesgo de sesgo bajo fue de 93.1 % y riesgo alto 6.8 %.

<b>Tabla 3: calificación de principales sesgos evaluados y niveles estimados de evidencia en 29 artículos revisados críticamente en relación con el rendimiento operativo de las pruebas para el diagnóstico de COVID 19 (QUADAS 2 -dominios)</b>					
Consecutivo	Referencia	Sesgos			
		Selección de pacientes	Prueba índice	estándar de referencia	Flujo de pacientes
1	68	No claro	Alto	Alto	Alto
2	57	Alto	Alto	No claro	Bajo
3	69	No claro	Bajo	Bajo	Bajo
4	70	Alto	Alto	No claro	Bajo



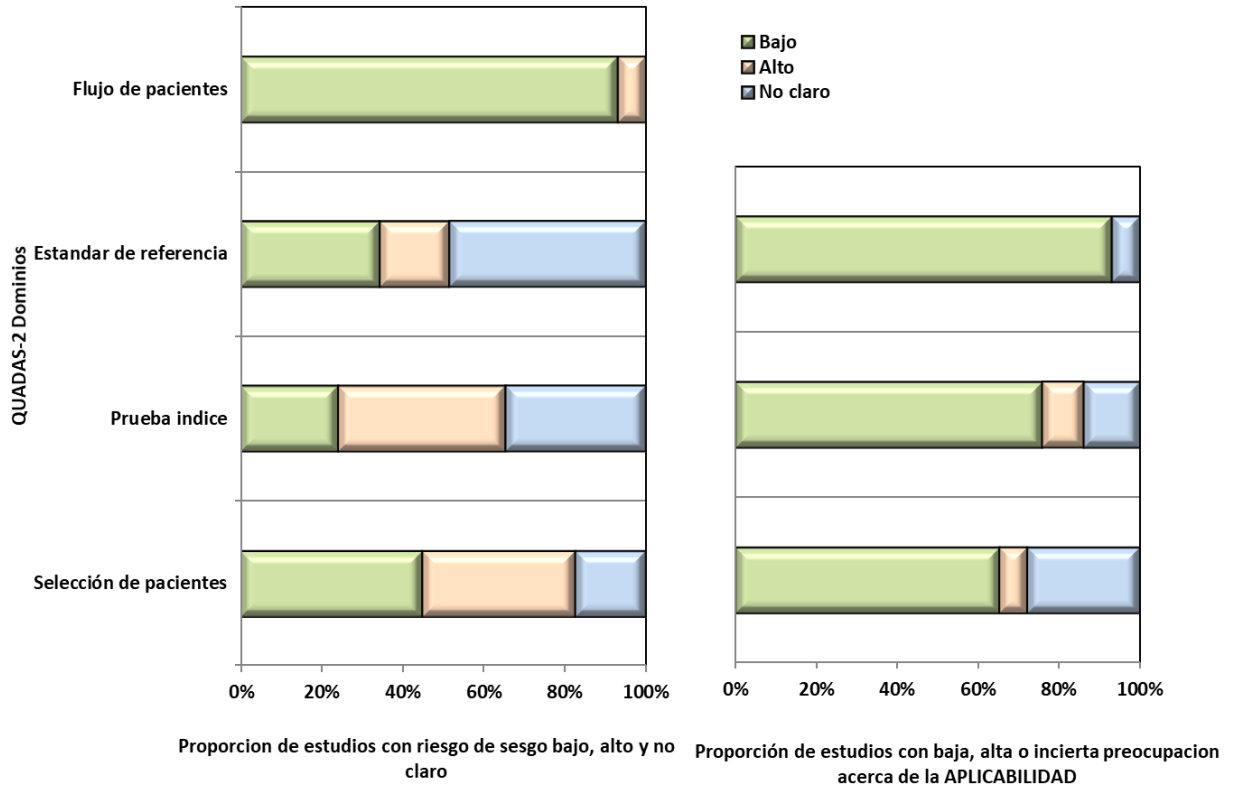
5	71	Bajo	Alto	Bajo	Bajo
6	72	Alto	Alto	No claro	Bajo
7	74	Alto	Alto	No claro	Bajo
8	75	Bajo	No claro	No claro	Bajo
9	76	Bajo	No claro	No claro	Bajo
10	77	Alto	Alto	Alto	Bajo
11	78	Alto	No claro	No claro	Bajo
12	79	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
13	80	Bajo	No claro	Bajo	Bajo
14	81	Alto	Alto	No claro	Bajo
15	82	No claro	Alto	No claro	Bajo
16	83	No claro	Bajo	Bajo	Bajo
17	84	Alto	Bajo	Bajo	Bajo
18	85	Alto	Alto	No claro	Bajo
19	59	Alto	No claro	No claro	Bajo
20	60	Bajo	No claro	Alto	Bajo
21	61	No claro	Alto	Alto	Bajo
22	62	Bajo	No claro	No claro	Bajo
23	86	Bajo	Alto	Alto	Bajo
24	63	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
25	64	Bajo	No claro	No claro	Bajo
26	87	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
27	88	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
28	37	Alto	No claro	Bajo	Alto
29	65	Bajo	No claro	No claro	Bajo

**Tabla 4:** calificación de aplicabilidad en 29 artículos revisados críticamente en relación con el rendimiento operativo de las pruebas para el diagnóstico de COVID 19. **(QUADAS 2 -dominios)**

Consecutivo	Referencia	Selección de pacientes	Prueba índice	estándar de referencia
1	68	Bajo	Bajo	Bajo
2	57	Alto	Alto	Bajo
3	69	No claro	Bajo	Bajo
4	70	No claro	Alto	Bajo
5	71	Bajo	Bajo	Bajo
6	72	Bajo	No claro	Bajo
7	74	No claro	Bajo	Bajo
8	75	Bajo	No claro	Bajo

9	76	Bajo	No claro	Bajo
10	77	Bajo	Bajo	Bajo
11	78	Bajo	Bajo	Bajo
12	79	Bajo	Bajo	Bajo
13	80	Bajo	Bajo	Bajo
14	81	Alto	Bajo	Bajo
15	82	No claro	Bajo	Bajo
16	83	No claro	Bajo	Bajo
17	84	Bajo	Bajo	Bajo
18	85	No claro	Alto	Bajo
19	59	Bajo	Bajo	Bajo
20	60	Bajo	Bajo	Bajo
21	61	No claro	Bajo	Bajo
22	62	Bajo	Bajo	Bajo
23	86	Bajo	Bajo	Bajo
24	63	Bajo	Bajo	Bajo
25	64	Bajo	Bajo	No claro
26	87	Bajo	Bajo	Bajo
27	88	Bajo	Bajo	Bajo
28	37	No claro	No claro	Bajo
29	65	Bajo	Bajo	No claro

**Figura 2:** proporciones calificaciones sesgos y aplicabilidad de los estudios incluidos. **(QUADAS 2)**



### Análisis integrativo del rendimiento de las pruebas en el diagnóstico de COVID 19

En el (13/22) 59% de los estudios que evaluaron pruebas serológicas usaron ambos anticuerpos (IgM/IgG) y el restante 40.9% (9) solo IgG, el 31.8 % (7) fueron pruebas de inmunocromatográfica que hacen parte de las pruebas POC (point of care), la prueba de referencia para todas las pruebas serológicas fue la RT- PCR.

La mediana de sensibilidad entre los días 5 a 10 fue de 47 %, después del día 10 pero antes del día 14 de 81 % y después del día 14 fue de 96 %

De importancia hay que mencionar que los datos de sensibilidad más altos se obtuvieron de muestras tomadas después del día 10 y 14 de inicio de la enfermedad, la prueba COVID – presto evaluó el rendimiento durante diferentes intervalos de días con sensibilidades del 35 % entre el día 0-5, 81 % entre el día 11-15 y 99 % después del día 15<sup>73</sup>. La prueba Inmunoensayo rápido después del día 14 sensibilidad del 94 %<sup>75</sup>. La prueba IgG SARS-CoV2 después del día 7 con sensibilidad superior al 97 %<sup>82</sup>. Las pruebas de Epitope y Euroimmun con sensibilidad antes del día 7 menor al 3 % aunque después del día 14 con 88 % y 97 % respectivamente.

Cuando se evaluó el rendimiento de los LR en las pruebas de anticuerpos se encontró el mejor rendimiento en las siguientes pruebas: COVID-PRESTO ® Dia 6-10 con un LR (+) de 58 y un LR (-) de 0.9, COVID-PRESTO ® Dia >15 con un LR (+) de 99 y un LR (-) de 0.1, COVID-DUO ® Dia 11-15 con un LR (+) de 81 y un LR (-) de 0.18, Inmunoensayo rápido >14 días con un LR (+) de 94 y un LR (-) de 0.05, Encode SARS-CO2 IgM/IgG con un LR (+) de 93 y un LR (-) de 0.07, Biotech Test rápido IgG/igM Dia >10 con un LR (+) de 95 y un LR (-) de 0.04, la mayoría de pruebas de anticuerpos coinciden en que la toma de la prueba es superior a los 10 días de iniciado los síntomas.

El rendimiento de las pruebas moleculares no se pudo obtener de todos los estudios, sin embargo, de manera general la especificidad supera el 90 % en la mayoría de los estudios con excepción de un solo estudio que mostro un 73 %, el rango de sensibilidad para las muestras respiratorias va desde 28.6% hasta 99 %, la sensibilidad más alta se correlaciona con los estudios que evaluaron muestras respiratorias (esputo, saliva)

Cuando se compararon diferentes muestras se encontró que la mediana de sensibilidad para muestras faríngeas fue de 88 %, para muestras de heces 45 %, suero 22 % y 0 para muestras de orina; para todas estas muestras se mantuvo una especificidad superior a 98 %.

Tres estudios evaluaron el rendimiento de la RT-PCR en diferentes muestras tanto respiratorias como no respiratorias, uno de estos resultados hace parte del estudio de Zheng, et al. cuyo mejor rendimiento fue representado por las muestras respiratorias por encima de las séricas y de heces.

Cuando se evaluó el rendimiento de los LR en las pruebas moleculares se encontró el mejor rendimiento en las siguientes pruebas: qRT-PCR Respiratoria Semana 1 con un LR (+) de 74.5 y un LR(-) de 0.05, RT-PCR Cepheid Xpert Xpress nasofaríngea con un LR (+) de 87.7 y un LR (-) de 0.12, Abbott ID NOW COVID-19 nasofaríngea con un LR (+) de 91 y un LR (-) de 0.09, y por ultimo GenMark ePlex SARS-CoV-2 Test nasofaríngea con un LR (+) de 98 y un LR(-) de 0.02.

El rendimiento de las pruebas moleculares se expresa en la **tabla 5** y el de las pruebas serológicas en la **tabla 6**.

**Tabla 5: rendimiento diagnostico pruebas moleculares para el diagnóstico de infección por SARS CoV-2**

Numero	Referencia	Prueba molecular	Sensibilidad	Especificidad	LR+	LR-	DOR	Índice Kappa
1	(57)	RT-LAMP Nasal y faríngeo	80%	73%	2.96	0.27	10.96	-
2	(58)	RT-PCR Espudo Inducido	28.6%	NR	NR	NR	NR	-
		RT-PCR Frotis faríngeo	5.4%	NR	NR	NR	NR	-
3	(66)	RT-PCR Espudo/Saliva	95%	99%	95	0.05	1900	-
4	(29)	qRT-PCR Respiratoria Ingreso	100%	99%	NR	NR	NR	-
		qRT-PCR Respiratoria Semana 1	95%	98%	74,5	0,05	1490	-
		qRT-PCR Respiratoria Semana 2	82%	98%	41	0,18	227	-
		qRT-PCR Respiratoria Semana 3	72%	98%	36	0,28	128	-
		qRT-PCR Respiratoria Semana 4	54%	98%	27	0,46	58	-
		qRT-PCR Heces Ingreso	59%	98%	29,5	0,41	71	-
		qRT-PCR Heces Ingreso Semana 1	39%	98%	19,5	0,62	31	-
		qRT-PCR Heces Ingreso Semana 2	47%	98%	23,5	0,53	44	-
		qRT-PCR Heces Ingreso Semana 3	45%	98%	22,5	0,55	40	-
		qRT-PCR Heces Ingreso Semana 4	35%	98%	17,5	0,65	26	-
		qRT-PCR Suero Ingreso	41%	98%	20,5	0,59	34	-
		qRT-PCR Suero Semana 1	14%	98%	7	0,87	8	-
		qRT-PCR Suero Semana 2	23%	98%	11,5	0,77	14,9	-
		qRT-PCR Suero Semana 3	22%	98%	11	0,78	14	-
		qRT-PCR Suero Semana 4	9%	98%	4,5	0,91	4,9	-
		qRT-PCR Orina Ingreso	41%	98%	20,5	0,59	34	-
		qRT-PCR Orina Semana 1	0%	98%	0	0	0	-
		qRT-PCR Orina Semana 2	2%	98%	1	1	1	-
		qRT-PCR Orina Semana 3	0%	98%	0	0	0	-
qRT-PCR Orina Semana 4	0%	98%	0	0	0	-		
5	(59)	RT PCR Abbot ID now nasofaríngea	NR	99%	NR	NR	NR	NR
		diasorin ximplexa nasofaríngea						
		roche nasofaríngea						
6	(60)	CDC COV vs Abbot ACOV nasofaríngea	NR	NR	NR	NR	NR	NR

		CDC COV vs Abbot IDNOW nasofaríngea						
		Abbot ACOV vs Abbot IDNOW nasofaríngea						
		Abbot ACOV vs CDC COV vs Abbot IDNOW nasofaríngea						
7	(61)	RT-PCR Accula vs SHC-LDT nasofaríngea	NR	99%	NR	NR	NR	0.74
8	(62)	Cepheid Xpert Xpress nasofaríngea	NR	99%	NR	NR	NR	NR
		Abbott ID Now SARS-CoV-2 nasofaríngea						
9	(63)	RT-PCR Xpert Xpress SARS-COV2	NR	99%	NR	NR	NR	NR
10	(64)	RT-PCR CDC modificado nasofaríngea	NR	NR	NR	NR	NR	0.98
		Diasorin Molecular nasofaríngea						1
		GenMark nasofaríngea						0.96
		Hologic nasofaríngea						0.96
11	(65)	RT-PCR Cepheid Xpert Xpress nasofaríngea	87.7%	99%	87,7	0.12	730	0.98
		Abbott ID NOW COVID-19 nasofaríngea	91.4%	99%	91	0.09	1011	0.87
		GenMark ePlex SARS-CoV-2 Test nasofaríngea	98.3%	99%	98	0.02	4900	0.91
12	(67)	MT-PCR AusDiagnostics VS RT-PCR Oro/Nasofaríngeo	NR	99%	NR	NR	NR	NR
NR: no reporta.								

**Tabla 6: rendimiento diagnóstico pruebas serológicas para el diagnóstico de infección por SARS CoV-2**

Numero	Referencia	Prueba serológica	Sensibilidad	Especificidad	LR+	LR-	DOR
1	(68)	Maglumi SNIBE IgG	70.1%	98%	35.05	0.31	113.06
		Euroimmun IgG	82.5%		41.25	0.18	229.16
		Abbott Ab IgG	84.5%		42.25	0.16	264.06
		Roche IgG	83.5%		41.75	0.17	245.58
		Epitope IgG	85.6%		42.8	0.15	285.33
		Liaison IgG	81.4%		40.7	0.19	214.21
		Biosensor IgG	64.9%		32.45	0.36	90.1
		LIPS S-RBD IgG	84.5%		42.25	0.16	264.06

		LIPS IgG	98%		49	0.02	2450
2	(69)	GICA IgM	50.9%	90.2%	5.19	0.54	9.61
		Elisa IgM	76.9%	90.2%	7.85	0.26	30.1
		Elisa IgG	76.9%	95.1%	15.69	0.24	190.37
3	(70)	Maglumi IgG	82%	93%	10.63	0.19	55.9
		Maglumi IgM	83%	88%	6.79	0.19	35.7
4	(71)	Abbot CLIA IgG	81.8%	98%	40.9	0.19	215.2
		EuroInmun Elisa IgG	78.3%	95.8%	18.64	0.23	81.04
		LFIA IgG	78.3%	98%	39.15	0.22	177.9
		LFIA IgM	81.8%	95.8%	19.48	0.19	102.5
		Euroinmun IgA	86.7%	78.9%	4.11	0.17	24.1
5	(72)	COVID-PRESTO ® Dia 0-5	10%	99%	10	0.9	11
		COVID-PRESTO ® Dia 6-10	58.14%		58	0.9	64
		Pickering+E19+E24	69.23%		69	0.31	222
		COVID-PRESTO ® Dia >15	99%		99	0.1	990
		COVID-DUO ® Dia 0-5	35.71%		35.7	0.64	55.7
		COVID-DUO ® Dia 6-10	35.71%		35.7	0.64	55.7
		COVID-DUO ® Dia 11-15	81.82%		81	0.18	5.55
		COVID-DUO ® Dia >15	99%		99	0.1	990
6	(73)	Prueba rapida IgM/IgG	50%	98.9%	45.5	0.51	89.2
7	(74)	Inmunoensayo rápido <14 días	85.8%	99%	85.8	0.14	612.85
		Inmunoensayo rápido >14 días	94.9%	99%	94.9	0.05	1898.
8	(75)	Sienna®	64.4%	75%	2.58	0.47	5.48
		Wondfo®	45.2%	81.8%	2.48	0.67	3.70
		Prometheus®	75.5%	12.5%	0.86	1.96	0.43
9	(76)	Roche Ig totales	71.8%	100%	71	0.28	253
		Abbott IgG	70.9%	99.1%	80.1	0.29	276.20
		Diasorin IgG	63.2%	99.1%	74.1	0.37	200.27
		Snibe/Maglumi	68.6%	96.5%	19.4	0.33	58.78
		Euroimmun IgG NCP	73.1%	94.7%	13.8	0.28	49.28
		Euroimmun IgG S1	64.6%	96.5%	18.2	0.37	49.18

		Mikrogen IgG	70.5%	96.5%	19.9	0.31	64.19
10	(77)	CTK Biotech Test rápido IgG/IgM	88.2%	94%	14.7	0.13	113.07
		Encode SARS-CO2 IgM/IgG	93.4%	99%	93.4	0.07	1334
11	(78)	Acro bitech rapida IgM/IgG	37%	94%	6.17	0.67	9.20
12	(79)	Abbott ARCHITECT IgG	66.7%	100%	66	0.33	200
13	(80)	ELISA Euroimmun IgG	81.5%	100%	81	0.19	426
		ELISA Euroimmun IgA	93.1%	80.6%	4.8	0.09	53.3
14	(81)	IgM Sars-cov2 Dia <7	82.54%	97.33% Hospitalizados/ 99.49% no hospitalizados	30.91/161.18	0.18	171.7/895.4
		IgM Sars-cov2 Dia 7-14	92.93%		34.81/182.22	0.07	497.2/2603
		IgM Sars-cov2 Dia >14	84.62%		31.69/165.92	0.16	198/1037
		IgG Sars-cov2 Dia <7	80.95%	97.43% hospitalizados/ 99.15% no hospitalizados.	31.5/95.24	0.19	165.7/501.2
		IgG Sars-cov2 Dia 7-14	97.98%		38.12/115.27	0.02	1906/57635
		IgG Sars-cov2 Dia >14	99.15%		38.58/116.65	0.01	3858/11665
15	(82)	Abbott IgG	81.8%	>98%	40.9	0.19	215.2
		Euroimmun ELISA IgG	78.3%	>95.8%	18.64	0.23	81.04
		Euroimmun ELISA IgA	86.7%	78.9%	4.11	0.17	24.1
		Euroimmun ELISA IgG/IgA	87.4%	NR	NR	NR	NR
		LFIA NG-Test® IgG	78.3%	>98%	39.15	0.22	179.5
		LFIA NG-Test® IgM	81.8%	95.8%	19.49	0.19	102.5
		LFIA NG-Test® IgG/IgM	81.8%	NR	NR	NR	NR
16	(83)	Abbott IgG	95.1%	80.5%	4.88	0.06	81.3
		Euroimmun ELISA IgG	86.6%	87.8%	7.1	0.15	47.3
		Diasorin liaison IgG	94.9%	43.8%	1.69	0.12	14.08
		Acro biotech IgG	74.4%	69.5%	2.44	0.37	6.59
		Acro biotech IgM	69.5%	46.3%	1.29	0.66	1.95
		Xiamen IgG	97.5%	71.9%	3.49	0.03	116.3
		Xiamen IgM	88.8%	81.3%	4.75	0.14	33.9
17	(84)	Biotech Test rápido IgG/igM Dia <10	93.4%	100%	93	0.07	1328
		Biotech Test rápido IgG/igM Dia >10	95.8%	100%	95	0.04	2375
		Abbott IgG Dia <10	88.7%	100%	88	0.11	800



		Abbott IgG Dia <10	95.8%	100%	95	0.04	2375
<b>18</b>	<b>(85)</b>	IgG Abbott Dia<7	10.5%	100%	10.5	0.9	11.6
		IgG Abbott Dia>14	92.9%	100%	92	0.07	1314
		Epitope Dia<7	2.6%	100%	2.6	0.97	2.6
		Epitope Dia >14	88.1%	100%	88	0.12	733
		Euroimmun Dia<7	0%	100%	0	1	0
		Euroimmun Dia>14	97.68%	100%	97	0.02	4850
		Ortho-Clinical Dia <7	2.6%	99.3%	3.71	0.98	3.78
		Ortho-Clinical Dia >14	98.8 %	99.3%	141	0.01	14100
		<b>19</b>	<b>(86)</b>	IgM Sars-cov2 One Step Semana <1	7.8%	98%	3.9
IgM Sars-cov2 One Step Semana 1-2	48%			98%	24	0.53	45.28
IgM Sars-cov2 One Step Semana >2	95.8%			98%	47.9	0.04	1197.5
IgG Sars-cov2 One Step Semana <1	3.3%			98%	1.65	0.99	1.6
IgG Sars-cov2 One Step Semana 1-2	8%			98%	4	0.94	4.25
IgG Sars-cov2 One Step Semana >2	62.5%			98%	31.25	0.38	82.2
<b>20</b>	<b>(87)</b>	Anti-NP IgG Dia>14	94%	NR	NR	NR	NR
		Anti-NP IgM Dia>14	88%	NR	NR	NR	NR
		Anti-RBD IgG Dia>14	100%	NR	NR	NR	NR
		Anti-RBD IgM Dia>14	94%	NR	NR	NR	NR
<b>21</b>	<b>(88)</b>	Elisa IgM/IgG Dia 7	50%	94.3%	8.77	0.53	16.54
		Elisa IgM/IgG Dia 11	81%	94.3%	14.21	0.2	71.05
		Elisa IgM/IgG Dia 16	99%	94.3%	17.54	0.01	1750
<b>22</b>	<b>(37)</b>	Elisa IgA	93.3 %	99%	93.3	0.07	1332
		Elisa IgA Dia 7	92.7%	99%	92.7	0.07	1324
		Elisa IgM	90.4 %	99%	90.4	0.1	904
		Elisa IgM Dia 5	85.4%	99%	85.4	0.15	569.3
		Elisa IgG Dia 14	92.7%	99%	92.7	0.07	1324
<b>NR: no reporta.</b>							

## 9. Discusión

La infección por SARS CoV-2 que genera la COVID 19 ha sido un gran problema de salud pública relacionado con la alta transmisibilidad y letalidad, que ha requerido intervenciones nacionales e internacionales con gran impacto económico, social y sanitario. Parte del cómo se ha afrontado la pandemia viene del reto de hacer el diagnóstico tanto en sintomáticos como en asintomáticos por lo que el papel de las pruebas diagnósticas es crucial. Luego de que el 11 de marzo se declarara la infección por COVID 19 como pandemia, el incremento de casos en todo el mundo fue rápido, hasta llegar el 6 de marzo a confirmarse el primer caso en nuestro país (Colombia) en la ciudad de Bogotá por medio de la prueba de RT-PCR en muestra respiratoria, se acogió el protocolo del Instituto de Virología Charité de Berlín por indicación de la Organización Panamericana de la Salud<sup>49</sup>

Para definir la realización de pruebas diagnósticas el Instituto Nacional de Salud definió caso sospechoso inicialmente a individuos con sintomatología respiratoria con dos o más de los siguientes (fiebre, tos, disnea, odinofagia, fatiga, adinamia, síntomas gastrointestinales) con contacto estrecho con individuo en áreas donde se había documentado la infección, sin embargo, luego de que se definió la circulación viral dentro del país, se retiró este nexo epidemiológico de la definición, luego de considerar caso sospechoso se procede a realización de prueba diagnóstica, teniendo la disponibilidad de hacer prueba molecular (RT-PCR), serológica y de antígeno. Al inicio de la pandemia tanto en el mundo se disponía solo de la prueba molecular, luego llegan las pruebas serológicas y por último las pruebas de antígeno<sup>57</sup>

En nuestra revisión encontramos que la prueba estándar de referencia son las pruebas moleculares, específicamente la RT-PCR, las diferentes plataformas de PCR se compararon con esta prueba con alta especificidad (>98 %) y con sensibilidad variable relacionado con diferentes factores, inicialmente con el tipo de muestra como lo registra los siguientes autores de estudios incluidos en nuestros análisis como Zheng, et al. indicando que la muestra respiratoria tiene mejor sensibilidad (54 A 99 %), la tecnología RT-LAMP como lo registro Österdahl, et al.<sup>57</sup> con sensibilidad del 80 % y por otro lado plataformas como GenMark ePlex con sensibilidad del 98.3 % en el estudio de Zhen, et al.<sup>64</sup> Esto coincide con muchas de las publicaciones, las cuales soportan las

recomendaciones de las diferentes guías internacionales como la OMS y los CDC donde recomiendan el uso de RT-PCR en sus diferentes plataformas validadas como las pruebas de identificación múltiple (varios patógenos) autorizados por la FDA<sup>13</sup>. Böger B, et al muestran en un metaanálisis con variabilidad en la sensibilidad de la RT-PCR según la muestra clínica estudiada, lavado bronco alveolar con 93 %, aspirado bronquial o esputo 72 %, hisopado nasofaríngeo 63%, e hisopado orofaríngeo 32 %<sup>90</sup>, hallazgos que concuerdan con lo encontrado por Zou L, et al. quien indica que se detectan cargas virales más altas con muestras obtenidas por hisopado nasofaríngeo cuando se compararon con muestras obtenidas por hisopado orofaríngeo, nuestro estudio no encontró muchos estudios que compararan este rendimiento<sup>91</sup>

Otro factor que modifica el rendimiento de la RT-PCR es la edad como lo mostro Liu, et al. que en los mayores de 70 años la sensibilidad fue de 76 % y en menores de 30 años bajó hasta un valor de 38.83 %<sup>88</sup>, sin embargo, los estudios que evaluamos no hacen diferenciación con este parámetro.

Respecto a las pruebas serológicas hubo dificultades en definir cual tenía mejor rendimiento, y ante la falta de disponibilidad de pruebas diagnósticas la FDA indica que la implementación de estas pruebas se debe basar en los resultados de cada casa productora ya que no hay la posibilidad de hacer validaciones, dificultando aún más la decisión por cada país para seleccionar las diferentes pruebas en el mercado. En esta revisión se encontró información importante ya que la mayoría de los estudios evaluó diferentes técnicas, como diferentes momentos de la toma de la prueba serológica antes del día 7, entre el día 7 y 14 y después del día 14. Uno de ellos es el estudio de Guo L, et al.<sup>37</sup> que evaluó el perfil inmunológico de los pacientes con infección por SARS-CoV-2, demostró que a partir del día 7 de síntomas en la mayoría de los casos se evidenció un aumento de la IgM y el aumento de la IgG. Prazuck, et al. también encontró sensibilidad del 100 % luego del día 14, Qian, et al. muestra sensibilidad de IgG del 100 % luego del día 14<sup>72</sup>.

Por otro lado, Lei-Liu et al. demostraron que al combinar la RT-PCR y anticuerpos optimiza el rendimiento diagnóstico de la RT-PCR como prueba única debido principalmente a un aumento de la sensibilidad al hacer las 2 pruebas en paralelo<sup>88</sup>

Estos hallazgos coinciden con las recomendaciones internacionales, los CDC no recomiendan la realización de anticuerpos como única base de diagnóstico y debería

---

usarse en individuos con enfermedad tardía combinando la realización de prueba molecular<sup>30</sup> al igual que en las recomendaciones nacionales del consenso colombiano para atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS CoV-2/COVID-19<sup>89</sup>

En Colombia, Mercado, et al. validaron múltiples pruebas rápidas de anticuerpos IgM/IgG en individuos sintomáticos, al menos 5 de estas validaciones, entre 8 y 11 días, y luego de 11 días de inicio de los síntomas comparado con RT-PCR. Tres de ellas mostraron un rendimiento con sensibilidad mayor del 80 % en pacientes con más de 10 días de síntomas<sup>92-96</sup>.

## 10. Conclusiones

La infección por SARS Cov-2 y la enfermedad COVID 19 constituyen en la medicina actual y especialmente en la salud pública la patología de mayor interés. Es tal su magnitud que muchas de las estrategias de control de transmisibilidad como inicio y retiro de aislamiento, cirugía electiva, ingreso hospitalario para quimioterapia u otras intervenciones médico quirúrgicas dependen del diagnóstico y así mismo de la utilización de pruebas diagnósticas.

Durante el año 2020 se ha visto un elevado número de publicaciones en todo el mundo que han guiado la toma de decisiones a partir de cada uno de sus resultados.

En esta revisión solo se incluyen pacientes con síntomas, varios de los estudios revisados no caracterizaron adecuadamente su población, lo que aumenta la

heterogeneidad de los resultados, limitando así definir si son extrapolables los datos en nuestro medio. Casi la mitad de los estudios tuvo riesgo de sesgo en los diferentes ítems evaluados, indicando que no fueron claramente descritos los elementos metodológicos tanto del tipo de pacientes, los grupos de control, el estándar de referencia y como se manejaron tanto las pruebas a procesar y su interpretación si estaban enmascaradas o no. Sin embargo, la RT-PCR desde el comienzo de la pandemia se ubica como prueba de referencia, aunque no cumpla con la definición de ser Gold estándar. Las pruebas moleculares en general modifican su rendimiento en relación con múltiples factores como el tipo de muestra, el momento de la toma, la edad y la gravedad de la enfermedad. Los estudios reafirman su utilidad como prueba más importante en pacientes sintomáticos después de 7 días. Las pruebas serológicas son de apoyo en enfermedad tardía (más de 11 días de inicio de síntomas) y deben combinarse con la prueba molecular, entendiendo que no son de utilidad antes del día 7 lo que genera claramente confusión al profesional de la salud que lo solicita o interpreta de forma incorrecta. Estas conclusiones aun con sus limitaciones han permitido generar recomendaciones en todo el mundo, y para el caso de Colombia con el trabajo conjunto entre la ACIN (Asociación Colombiana de Infectología) y el Instituto de evaluación de tecnologías en salud (iETS) se han generado y actualizado las recomendaciones a través del consenso colombiano para la atención, diagnóstico y manejo de la infección por sars-cov-2/COVID-19 en establecimientos de atención de la salud. Este esfuerzo mancomunado en el cual han participado más de 48 asociaciones y sociedades científicas y cerca de 199 expertos, entre los cuales se destaca el aporte de los estudiantes, profesores y egresados del programa de infectología de la Universidad Nacional de Colombia, en diferentes áreas del conocimiento han liderado en Latinoamérica su postura desde el comienzo de la pandemia sobre cómo usar las diferentes pruebas para el diagnóstico de la infección/enfermedad por COVID-19, como un aporte a las medidas para enfrentar la pandemia a nivel nacional.



## Bibliografía

1. Millán Oñate J, Rodríguez Morales AJ, Camacho Moreno G, Mendoza Ramírez H, Rodríguez-Sabogal IA, Álvarez Moreno C. A new emerging zoonotic virus of concern: the 2019 novel Coronavirus (COVID-19). *Infectio* 2020;24.
2. Robert V, Lucy O, Ilaria D, et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based análisis. *Lancet Infect Dis* 2020; 20: 669–77
3. Li, F. (2016). Estructura, función y evolución de las proteínas de pico de coronavirus. *Annu Rev* 3, 237-261.
4. Su, S., Wong, G., Shi, W., Liu, J., Lai, AC, Zhou, J. y col. (2016). Epidemiología, recombinación genética y patogenia de coronavirus. *Trends Microbiol* 24, 490–502. Crossref, Medline, Google Académico
5. Bárcena, M., Oostergetel, GT, Bartelink, W., Faas, FG, Verkleij, A., Rottier, PJ, et al. (2009). Tomografía crioelectrónica del virus de la hepatitis de ratón: información sobre la estructura del coronavirus. *Proc Natl Acad Sci USA* 106, 582–587.
6. Wurm, T., Chen, H., Hodgson, T., Britton, P., Brooks, G., and Hiscox, J.A. (2001). Localization to the nucleolus is a common feature of coronavirus nucleoproteins, and the protein may disrupt host cell division. *J Virol* 75, 9345–9356.
7. E. Heurich, A., Hofmann-Winkler, H., Gierer, S., Liepold, T., Jahn, O., and Pöhlmann, SJJov. (2014). TMPRSS2 and ADAM17 cleave ACE2 differentially and only proteolysis by TMPRSS2 augments entry driven by the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein. *J Virol* 88, 1293–1307
8. Asghari A, Naseri M, Safari H, Saboory E, Parsamanesh N. The Novel Insight of SARS-CoV-2 Molecular Biology and Pathogenesis and Therapeutic Options. *DNA Cell Biol.* 2020;39(10):1741-1753.

9. Mollica, V., Rizzo, A., & Massari, F. The pivotal role of TMPRSS2 in coronavirus disease 2019 and prostate cancer. *Future oncology* (London, England). 2020; 16(27), 2029–2033.
10. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis. In: Maier H, Bickerton E, Britton P, editors. *Coronaviruses Methods in Molecular Biology*. 2015; Vol 1282. New York, NY: Humana Press.
11. Chang D, Mo G, Yuan X, et al. Time Kinetics of Viral Clearance and Resolution of Symptoms in Novel Coronavirus Infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(9):1150-1152.
12. Modelo de transmisión de coronavirus COVID-19. Escenarios para Colombia – Observatorio Nacional de Salud. INS. [Internet]. 2020 [consulta 2020 Sep 15]. Available from: [https://www.ins.gov.co/Direcciones/ONS/SiteAssets/Modelo%20COVID-19%20Colombia%20INS\\_v5.pdf](https://www.ins.gov.co/Direcciones/ONS/SiteAssets/Modelo%20COVID-19%20Colombia%20INS_v5.pdf) .
13. U.S. Department of Health & Human Services (2020) Real-Time RT-PCR Panel for Detection 2019-Novel Coronavirus. [Internet]. 2020 (consulta 24 Jan 2020). Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/downloads/rt-pcr-panel-for-detection-instructions.pdf>. 2014.
14. Chu DKW, Pan Y, Cheng SMS, et al. Molecular Diagnosis of a Novel Coronavirus (2019-nCoV) Causing an Outbreak of Pneumonia. *Clin Chem*. 2020;66(4):549-555.
15. Tang YW, Schmitz JE, Persing DH, Stratton CW. Laboratory Diagnosis of COVID-19: Current Issues and Challenges. *J Clin Microbiol*. 2020;58(6): e00512-20.
16. World Health Organization (WHO). Molecular assays to diagnose COVID-19: Summary table of available protocols [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 17]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/molecular-assays-to-diagnose-covid-19-summary-table-of-available-protocols>
17. Bolívar AM, Rojas A, García LP. RCP y RCP-Múltiple: parámetros críticos y protocolo de estandarización (RCP and RCP-Multiplex: critical parameters and standardization protocol). *Avan Biomed*. 2014;3(1):25-33.
18. Conca N, et al. "Diagnóstico etiológico en meningitis y encefalitis por técnicas de biología molecular". *Rev. chil. pediatr*. 2016; 87(1): 24-30.
19. Rasmussen HB. Restriction fragment length polymorphism analysis of RCP-amplified fragments (RCP-RFLP) and gel electrophoresis-valuable tool for genotyping and genetic fingerprinting. Chapter from the book *Gel Electrophoresis - Principles and*



- Basic. 2012; chapter 18, 316 – 319 p. [Internet]. 2020 [consulta 2020 Sep 15]. Available from: <https://www.intechopen.com/books/gel-electrophoresis-principles-and-basics/restriction-fragment-length-polymorphism-analysis-of-pcr-amplified-fragments-pcr-rflp-and-related-te>
20. Wei WE, Li Z, Chiew CJ, Yong SE, Toh MP, Lee VJ. Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020; 69: 411–415.
  21. FDA - US Food and Drug Administration. Emergency Use Authorizations for Medical Devices [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 17]. Available from: <https://www.fda.gov/medical-devices/emergency-situations-medicaldevices/emergency-use-authorizations#coronavirus2019>
  22. Organización Panamericana de la Salud/ Organización Mundial de la Salud. Directrices de Laboratorio para la Detección y el Diagnóstico de la Infección con el Virus COVID-19. 2020.
  23. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease (COVID-19) Pandemic – Emergency Use Listing Procedure (EUL) open for in vitro diagnostics [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 17]. Available from: [https://www.who.int/diagnostics\\_laboratory/EUL/en/](https://www.who.int/diagnostics_laboratory/EUL/en/)
  24. Nalla AK, Casto AM, Huang MW, et al. Comparative Performance of SARS-CoV-2 Detection Assays Using Seven Different Primer-Probe Sets and One Assay Kit. *J Clin Microbiol.* 2020;58(6): e00557-20.
  25. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA.* 2020;323(22):2249-2251.
  26. Tom MR, Mina MJ. To Interpret the SARS-CoV-2 Test, Consider the Cycle Threshold Value. *Clin Infect Dis.* 2020;71(16):2252-2254.
  27. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med.* 2020;382(10):929-936.
  28. He X, Lau EHY, Wu P, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19 [published correction appears in *Nat Med.* 2020 Sep;26(9):1491-1493]. *Nat Med.* 2020;26(5):672-675.
  29. Zheng S, Fan J, Yu F, et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. *BMJ.* 2020;369:m1443.

30. U.S. Department of Health & Human Services (2020) Real-Time RT-PCR Panel for Detection 2019-Novel Coronavirus. 24 Jan 2020. En: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/downloads/rt-pcr-panel-for-detection-instructions.pdf>. 2014.
31. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med*. 2020;382(12):1177–9
32. Diao B., Wen K., Chen J., Liu Y., Yuan Z., Han C., Chen J., Pan Y., Chen L., Dan Y., Wang J., Chen Y., Deng G., Zhou H., Wu Y. Diagnosis of Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection by Detection of Nucleocapsid Protein. medRxiv. 2020; .03.07.20032524
33. Porte L, Legarraga P, Vollrath V, et al. Evaluation of a novel antigen-based rapid detection test for the diagnosis of SARS-CoV-2 in respiratory samples. *Int J Infect Dis*. 2020; 99:328-333.
34. Cerutti F, Burdino E, Milia MG, et al. Urgent need of rapid tests for SARS CoV-2 antigen detection: Evaluation of the SD-Biosensor antigen test for SARS-CoV-2. *J Clin Virol*. 2020; 132:104654.
35. Pizcaso Juan, Fuertes Antonio. Protocolos de diagnóstico serológico clínico número 1. (internet). Innogenetics versión 1.1; julio 1996. (cited 2020 Nov 15). Available from: <https://web.ua.es/es/eurle/documentos/trabajo-de-fin-de-grado/estilo-vancouver.pdf>
36. Li Z, Yi Y, Luo X, et al. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *J Med Virol*. 2020;92(9):1518-1524.
37. Guo L, Ren L, Yang S, et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):778-785.
38. Ai T, Yang Z, Hou H, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*. 2020;296(2): E32-E40.
39. Greenhalgh T. How to read a paper. Papers that report diagnostic or screening tests. *BMJ*. 1997;315(7107):540–3.
40. Higgins JPT, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* Version 5.1. 0. [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011 Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org). The Cochrane Collaboration. 2014.

41. Deeks JJ, Glanville J, Sheldon T. Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD's guidance for carrying out or commissioning reviews. CRD Report 4. 2001. p. 11.
42. Javier Zamora Romero, María Nieves Plana, Víctor Abraira Santos. Estudios de evaluación de la validez de una prueba diagnóstica: revisión sistemática y metanálisis. Suplemento de NEFROLOGÍA BASADA EN LA EVIDENCIA. Vol. 29. Núm. 6. diciembre 2009. páginas 7-89.
43. Rodriguez-Morales AJ, Bonilla-Aldana DK, Balbin-Ramon GJ, Paniz- Mondolfi A, et al. History is repeating itself, a probable zoonotic spillover as a cause of an epidemic: the case of 2019 novel Coronavirus. *Infez Med.* 2020; 28:3-5.
44. Plowright RK, Parrish CR, McCallum H, Hudson PJ, et al. Pathways to zoonotic spillover. *Nat Rev Microbiol.* 2017; 15:502-10.
45. Salata C, Calistri A, Parolin C, Palu G. Coronaviruses: a paradigm of new emerging zoonotic diseases. *Pathog Dis.* 2019;77(9): ftaa006.
46. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV) – Situation report - 7 - 27 January 2020. [Internet]. Available from: [https://www.who.int/docs/defaultsource/coronaviruse/situation-reports/20200127-sitrep-7-2019--ncov.pdf?sfvrsn=98ef79f5\\_2020](https://www.who.int/docs/defaultsource/coronaviruse/situation-reports/20200127-sitrep-7-2019--ncov.pdf?sfvrsn=98ef79f5_2020).
47. World Health Organization. Pneumonia of unknown cause – China. [Internet]. (Cited 2020 Ene 05). Available from: <https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unkowncause-china/en/>. 2020.
48. World Health Organization; List of Blueprint priority diseases. 2018. [Internet]. (Cited 2020 Nov 10). Available from: <http://www.emro.who.int/pandemic-epidemic-diseases/news/list-of-blueprint-priority-diseases.html>
49. Instituto Nacional de Salud. Anexo. Instructivo para la vigilancia en salud pública intensificada de infección respiratoria aguda asociada al nuevo coronavirus 2019 (COVID-19). [Internet]. (Up date 2020 Jul 24 – Cited 2020 Sep 20). Available from: [https://www.ins.gov.co/Noticias/Coronavirus/Anexo\\_%20Instructivo%20Vigilancia%20COVID%20v12%2024072020.pdf](https://www.ins.gov.co/Noticias/Coronavirus/Anexo_%20Instructivo%20Vigilancia%20COVID%20v12%2024072020.pdf)
50. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061-1069.

51. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(24):759-765.
52. Tong JY, Wong A, Zhu D, Fastenberg JH, Tham T. The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;163(1):3-11.
53. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 56 [Internet]. 2020. Available from: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200316-sitrep-56-COVID-pdf?sfvrsn=9fda7db2\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200316-sitrep-56-COVID-pdf?sfvrsn=9fda7db2_2)
54. Pfeffelerle S, Reucher S, Nörz D, Lütgehetmann M. Evaluation of a quantitative RT-PCR assay for the detection of the emerging coronavirus SARS-CoV-2 using a high throughput system. *Euro Surveill.* 2020;25(9):2000152
55. Liu L, Liu W, Wang S, Zheng S. A preliminary study on serological assay for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in 238 admitted hospital patients. *medRxiv.* 2020 Mar 8;2020.03.06.20031856.
56. Munn Z, Moola S, Riitano D, Lisy K. The development of a critical appraisal tool for use in systematic reviews addressing questions of prevalence. *Int J Health Policy Manag.* 2014;3(3):123-128.
57. Österdahl MF, Lee KA, Lochlainn MN, et al. Detecting SARS-CoV-2 at point of care: preliminary data comparing loop-mediated isothermal amplification (LAMP) to polymerase chain reaction (PCR). *BMC Infect Dis.* 2020;20(1):783.
58. Lai T, Xiang F, Zeng J, et al. Reliability of induced sputum test is greater than that of throat swab test for detecting SARS-CoV-2 in patients with COVID-19: A multi-center cross-sectional study. *Virulence.* 2020;11(1):1394-1401
59. Cradic K, Lockhart M, Ozbolt P, et al. Clinical Evaluation and Utilization of Multiple Molecular In Vitro Diagnostic Assays for the Detection of SARS-CoV-2. *Am J Clin Pathol.* 2020;154(2):201-207.
60. Moore NM, Li H, Schejbal D, Lindsley J, Hayden MK. Comparison of Two Commercial Molecular Tests and a Laboratory-Developed Modification of the CDC 2019-nCoV Reverse Transcriptase PCR Assay for the Detection of SARS-CoV-2. *J Clin Microbiol.* 2020;58(8): e00938-20.

61. Hogan CA, Garamani N, Lee AS, et al. Comparison of the Accula SARS-CoV-2 Test with a Laboratory-Developed Assay for Detection of SARS-CoV-2 RNA in Clinical Nasopharyngeal Specimens. *J Clin Microbiol.* 2020;58(8): e01072-20.
62. Smithgall MC, Scherberkova I, Whittier S, Green DA. Comparison of Cepheid Xpert Xpress and Abbott ID Now to Roche cobas for the Rapid Detection of SARS-CoV-2. *J Clin Virol.* 2020; 128:104428.
63. Loeffelholz MJ, Alland D, Butler-Wu SM, et al. Multicenter Evaluation of the Cepheid Xpert Xpress SARS-CoV-2 Test. *J Clin Microbiol.* 2020;58(8): e00926-20.
64. Zhen, W., Manji, R., Smith, E., & Berry, G. J. Comparison of Four Molecular In Vitro Diagnostic Assays for the Detection of SARS-CoV-2 in Nasopharyngeal Specimens. *Journal of Clinical Microbiology*, julio de 2020, 58 (8) e00743-2
65. Zhen W, Smith E, Manji R, Schron D, Berry GJ. Clinical Evaluation of Three Sample-to-Answer Platforms for Detection of SARS-CoV-2. *J Clin Microbiol.* 2020;58(8): e00783-20.
66. Corman VM, Landt O, Kaiser M, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR [published correction appears in *Euro Surveill.* 2020 Apr;25(14):] [published correction appears in *Euro Surveill.* 2020 jul;25(30):]. *Euro Surveill.* 2020;25(3):2000045.
67. Attwood, L. O., Francis, M. J., Hamblin, J., Korman, T. M., Druce, J., & Graham, M. Clinical evaluation of AusDiagnostics SARS-CoV-2 multiplex tandem PCR assay. *Journal of clinical virology: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology.* (2020); 128, 104448.
68. Naaber P, Hunt K, Pesukova J, et al. Evaluation of SARS-CoV-2 IgG antibody response in PCR positive patients: Comparison of nine tests in relation to clinical data. *PLoS One.* 2020;15(10): e0237548.
69. Xiang J, Chen Z, Zhou J, et al. Comparative analysis of the main haematological indexes and RNA detection for the diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *BMC Infect Dis.* 2020;20(1):779.
70. Gambino CM, Lo Sasso B, Colomba C, et al. Comparison of a rapid immunochromatographic test with a chemiluminescence immunoassay for detection of anti-SARS-CoV-2 IgM and IgG. *Biochem Med (Zagreb).* 2020;30(3):030901.
71. Pickering S, Betancor G, Galão RP, et al. Comparative assessment of multiple COVID-19 serological technologies supports continued evaluation of point-of-care

- lateral flow assays in hospital and community healthcare settings. *PLoS Pathog.* 2020;16(9): e1008817.
72. Prazuck T, Colin M, Giachè S, et al. Evaluation of performance of two SARS-CoV-2 Rapid IgM-IgG combined antibody tests on capillary whole blood samples from the fingertip. *PLoS One.* 2020;15(9): e0237694. Published 2020 Sep 17.
73. Vidal-Anzardo M, Solis G, Solari L, et al. Evaluation of a rapid serological test for detection of IgM and igG antibodies against SARS-CoV-2 under field conditions. Evaluación en condiciones de campo de una prueba serológica rápida para detección de anticuerpos IgM e IgG contra SARS-CoV-2. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2020;37(2):203-209.
74. Costa, S. F., Buss, L., Espinoza, E., et al. Performance of a qualitative rapid chromatographic immunoassay to diagnose COVID-19 in patients in a middle-income country. *Journal of clinical virology: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology.* 2020; 131, 104592.
75. Guedez-López, G.V., Alguacil-Guillén, M., González-Donapetry, P. et al. Evaluation of three immunochromatographic tests for rapid detection of antibodies against SARS-CoV-2. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020; 39, 2289–2297.
76. Van Elslande J, Decru B, Jonckheere S, et al. Antibody response against SARS-CoV-2 spike protein and nucleoprotein evaluated by four automated immunoassays and three ELISAs. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(11): 1557.e1-1557.e7.
77. Pallett, S., Rayment, M., Patel, A., Fitzgerald-Smith, S., Denny, S. J., Charani, E., Mai, A. L., Gilmour, K. C., Hatcher, J., Scott, C., Randell, P., Mughal, N., Jones, R., Moore, L., & Davies, G. W. Point-of-care serological assays for delayed SARS-CoV-2 case identification among health-care workers in the UK: a prospective multicentre cohort study. *The Lancet. Respiratory medicine,* 2020; 8(9), 885–894.
78. Pancrazzi, A., Magliocca, P., Lorubbio, M., Vaggelli, G., et al. Comparison of serologic and molecular SARS-CoV 2 results in a large cohort in Southern Tuscany demonstrates a role for serologic testing to increase diagnostic sensitivity. *Clinical biochemistry,* 2020; 84, 87–92.
79. Meschi, S., Colavita, F., Bordi, L., Matusali, G., Lapa, D., Amendola, A., Vairo, F., Ippolito, G., Capobianchi, M. R., Castilletti, C., & INMICovid-19 laboratory team. Performance evaluation of Abbott ARCHITECT SARS-CoV-2 IgG immunoassay in comparison with indirect immunofluorescence and virus microneutralization test.

- Journal of clinical virology: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology, 2020; 129, 104539.
80. Serrano, M. M., Rodríguez, D. N., Palop, N. T., Arenas, R. O., Córdoba, M. M., Mochón, M., & Cardona, C. G. Comparison of commercial lateral flow immunoassays and ELISA for SARS-CoV-2 antibody detection. *Journal of clinical virology: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, 2020; 129, 104529.
  81. Qian, C., Zhou, M., Cheng, F., Lin, X., et al. Development and multicenter performance evaluation of fully automated SARS-CoV-2 IgM and IgG immunoassays. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 2020;58(9), 1601–1607.
  82. Nicol, T., Lefevre, C., Serri, O., Pivert, A., Joubaud, F., Dubée, V., Kouatchet, A., Ducancelle, A., Lunel-Fabiani, F., & Le Guillou-Guillemette, H. Assessment of SARS-CoV-2 serological tests for the diagnosis of COVID-19 through the evaluation of three immunoassays: Two automated immunoassays (Euroimmun and Abbott) and one rapid lateral flow immunoassay (NG Biotech). *Journal of clinical virology: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, 2020; 129, 104511.
  83. Jääskeläinen, A. J., Kuivanen, S., Kekäläinen, E., Ahava, M. J., et al. Performance of six SARS-CoV-2 immunoassays in comparison with microneutralisation. *Journal of clinical virology: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, 2020;129, 104512.
  84. Dellière, S., Salmona, M., Minier, M., Gabassi, A., Alanio, A., Le Goff, J., Delaugerre, C., Chaix, M. L., & Saint-Louis CORE (COvid REsearch) group. Evaluation of the COVID-19 IgG/IgM Rapid Test from Orient Gene Biotech. *Journal of clinical microbiology*, 2020; 58(8), e01233-20.
  85. Theel, E. S., Haring, J., Hilgart, H., & Granger, D. Performance Characteristics of Four High-Throughput Immunoassays for Detection of IgG Antibodies against SARS-CoV-2. *Journal of clinical microbiology*, 2020; 58(8), e01243-20.
  86. Imai, K., Tabata, S., Ikeda, M., Noguchi, S., et al. Clinical evaluation of an immunochromatographic IgM/IgG antibody assay and chest computed tomography for the diagnosis of COVID-19. *Journal of clinical virology: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, 2020; 128, 104393.
  87. To, K. K., Tsang, O. T., Leung, W. S., Tam, A. R., et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during

- infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *The Lancet. Infectious diseases*, 2020; 20(5), 565–574.
88. Liu, L., Liu, W., Zheng, Y., Jiang, X., et al. A preliminary study on serological assay for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in 238 admitted hospital patients. *Microbes and infection*, 2020; 22(4-5), 206–211.
89. Saavedra Trujillo CH. Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-COV-2/COVID-19 en establecimientos de atención de la salud. *Infectio*. 2020;24(3):1-21
90. Böger B, Fachi MM, Vilhena RO, Cobre AF, Tonin FS, Pontarolo R. Systematic review with meta-analysis of the accuracy of diagnostic tests for COVID-19. *Am J Infect Control*. 2021;49(1):21-29.
91. Liu R, Han H, Liu F, Lv Z, Wu K, Liu Y, Feng Y, Zhu C. Positive rate of RT-PCR detection of SARS-CoV-2 infection in 4880 cases from one hospital in Wuhan, China, from Jan to Feb 2020. *Clin Chim Acta*. 2020 jun; 505:172-175.
92. Estrada-Orozco K, Robayo A, Arévalo A, Zabaleta G, Mercado-Reyes M. Validación Secundaria y verificación del desempeño de la prueba rápida “COVID-19 IgG/IgM RAPID TEST DEVICE” [Internet]. Instituto Nacional de Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. 2020. p. 7. Available from: [https://www.ins.gov.co/Pruebas\\_Rapidas/3.%20Informe%20de%20Validaci%C3%B3n%20PR%20BasePoint%20Abbot.pdf](https://www.ins.gov.co/Pruebas_Rapidas/3.%20Informe%20de%20Validaci%C3%B3n%20PR%20BasePoint%20Abbot.pdf)
93. Mercado-Reyes M, Estrada-Orozco K, Robayo A, Arévalo A, Zabaleta G, Delgado G. Validación secundaria y verificación del desempeño de la prueba rápida “COVID-19 IgG/IgM Duo” [Internet]. Instituto Nacional de Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, Secretaría de Salud de Bogotá. 2020. p. 7. Available from: [https://www.ins.gov.co/Pruebas\\_Rapidas/4.%20Informe%20de%20validaci%C3%B3n%20PR%20SD%20Biosensor.pdf](https://www.ins.gov.co/Pruebas_Rapidas/4.%20Informe%20de%20validaci%C3%B3n%20PR%20SD%20Biosensor.pdf)
94. Mercado-Reyes M, Delgado G, Zabaleta G, Estrada-Orozco K, Robayo A, Arévalo A. Laccurate Validación secundaria y verificación del desempeño de la prueba rápida “SARS-CoV-2 Antibody Test (coloidal gold immunochromatography).” Instituto Nacional de Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, Secretaría de Salud de Bogotá. 2020.p.7. Available from: [https://www.ins.gov.co/Pruebas\\_Rapidas/8.%20Informe%20de%20validaci%C3%B3n%20PR%20Leccurate%20SARS-CoV2%20antibody%20Test%20\(Colloidal%20gold%20immuno-chromatography\).pdf](https://www.ins.gov.co/Pruebas_Rapidas/8.%20Informe%20de%20validaci%C3%B3n%20PR%20Leccurate%20SARS-CoV2%20antibody%20Test%20(Colloidal%20gold%20immuno-chromatography).pdf)



95. Mercado-Reyes M, Delgado G, Zabaleta G, Estrada-Orozco K, Robayo A, Arévalo A. Validación secundaria y verificación del desempeño de la prueba rápida “INNOVITA® 2019-nCoV Ab test (Colloidal Gold).” Instituto Nacional de Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, Secretaría de Salud de Bogotá. 2020. p. 7. Available from: [https://www.ins.gov.co/Direcciones/Investigacion/Informacionsobrepruebas/Pruebas%20r%C3%A1pidas/7.%20Informe%20de%20validaci%C3%B3n%20PR%20INNOVITA%202019-nCoV%20Ab%20Test%20\(Colloidal%20Gold\).pdf](https://www.ins.gov.co/Direcciones/Investigacion/Informacionsobrepruebas/Pruebas%20r%C3%A1pidas/7.%20Informe%20de%20validaci%C3%B3n%20PR%20INNOVITA%202019-nCoV%20Ab%20Test%20(Colloidal%20Gold).pdf)
96. Mercado-Reyes M, Delgado G, Zabaleta G, Estrada-Orozco K, Robayo A, Arévalo A. AMS International Validación secundaria y verificación del desempeño de la prueba rápida “2019-nCoV IgG/IgM WB Device.” Instituto Nacional de Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, Secretaría de Salud de Bogotá. 2020. p. 7. Available from: <https://www.ins.gov.co/Direcciones/Investigacion/Informacionsobrepruebas/Pruebas%20r%C3%A1pidas/6.%20Informe%20de%20validaci%C3%B3n%20PR%20AMS%202019-nCoV%20IgG-IgMWB%20Device.pdf>