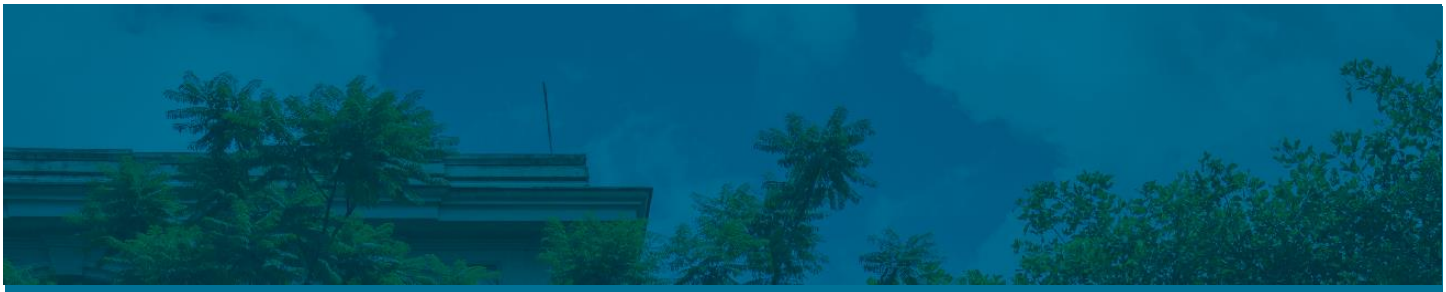


UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA

1 8 0 3

Facultad de Medicina

SÍNTESIS RÁPIDA

Desempeño clínico de las pruebas diagnósticas de laboratorio en la infección por SARS-CoV-2

Clinical performance of laboratory diagnostic tests in SARS-CoV-2 infection: Rapid Synthesis

Respuesta de 10 días

Unidad de Evidencia y Deliberación para la Toma de Decisiones

15/04/2020

Síntesis Rápida

Desempeño clínico de las pruebas diagnósticas de laboratorio en la infección por SARS-CoV-2

Clinical performance of laboratory diagnostic tests in SARS-CoV-2 infection: Rapid Synthesis

Respuesta de 10 días

15/04/2020

Unidad de Evidencia y Deliberación para la Toma de Decisiones-UNED
Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia

La Unidad de Evidencia y Deliberación para la toma de Decisiones (UNED) de la Facultad de medicina de la Universidad de Antioquia aprovecha la mejor evidencia global y local disponible para producir resúmenes de evidencia. UNED también convoca a ciudadanos, investigadores, tomadores de decisiones y otros actores interesados a participar en diálogos deliberativos con el objetivo de informar la formulación de políticas sociales y en salud y de mejorar las condiciones de vida de la población colombiana.

contactouned@udea.edu.co

UNIDAD DE EVIDENCIA Y DELIBERACIÓN
PARA LA TOMA DE DECISIONES (UNED)

Autores

Isabel Cristina Marín, MD, MSc (c) Investigadora de la Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia
Daniel Patiño, MSc, PhD. Profesor e Investigador de la Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia
David Castaño, MD, MSc (c), Estudiante de maestría en epidemiología clínica, Universidad de Antioquia
Sebastian Hernandez Botero. MD, MSc, Investigador de la Facultad de medicina, Universidad de Manizales
Marcela Vélez, MD, MSc, PhD. Profesora e Investigadora de la Fac. de Medicina, Universidad de Antioquia
Viviana Vélez, MD, MSc (c), Investigadora de la Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia
Pamela Velásquez Salazar, MD, MSc, Investigadora de la Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia
Claudia Yaneth Vera-Giraldo, MSc, Investigadora de la Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia
Maria Laura Londoño Castro. Estudiante de medicina. Facultad Ciencias para la Salud, Universidad de Caldas.
Rafael Alfonso Zabala Díaz. Estudiante de medicina. Facultad de medicina, Universidad de Manizales.
D'angelo Clavijo Salazar. Estudiante de medicina. Facultad ciencias para la salud, Universidad de Caldas
Juan Felipe Cruz López. Estudiante de medicina. Facultad ciencias para la salud, Universidad de Caldas.
Luis Felipe Aguirre García. Estudiante de medicina. Facultad de medicina, Universidad de Manizales.
Andrés Felipe Martínez Orozco. Estudiante de medicina. Facultad de medicina, Universidad de Manizales.
Julian David Tabares Prieto, Estudiante de medicina. Facultad de medicina, Universidad de Manizales.
Paola Andrea Ramírez, Bibliotecóloga

Línea temporal

Las síntesis rápidas se pueden solicitar en un plazo de tres, siete, 10, 30, 60 o 90 días hábiles. Esta síntesis se preparó en un plazo de 10 días hábiles. En la página web de la Unidad de Evidencia y Deliberación para la Toma de Decisiones-UNED se presenta una descripción general de las características, alcance y contenidos en cada una de las diferentes líneas de tiempo.

Financiación

Esta síntesis rápida no recibió financiación. La Unidad recibe apoyo de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia. Los puntos de vista expresados en la síntesis rápida son puntos de vista de los autores y no deben considerarse representativos de los puntos de vista de la Universidad de Antioquia.

Conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen intereses profesionales o comerciales relevantes para la síntesis rápida.

Revisión de mérito

Las síntesis rápidas de 10 y 30 días son revisadas por un pequeño número de actores interesados e investigadores con el fin de garantizar su rigor científico y la relevancia para el sistema. Las síntesis rápidas de menos de 10 días no incluyen revisión de mérito debido al corto tiempo de su producción. Esta síntesis fue revisada por Fabián Jaimes, Luz Helena Lugo, y Claudia Vaca.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution 4.0 International License. To view a copy of this license, visit http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/ or send a letter to Creative Commons, PO Box 1866, Mountain View, CA 94042, USA.

Contenido

***KEY MESSAGES* 5**
Questions 5
Why is the issue important? 5
What we found 5
RT-PCR 5
Serological tests 6
Diagnostic kits available in Colombia 6

***MENSAJES CLAVE* 7**
Preguntas 7
¿Por qué el tema es importante? 7
Lo que encontramos 7
RT-PCR 7
Pruebas serológicas 8
Kits de diagnóstico disponibles en Colombia 8

***PREGUNTAS* 9**

¿Por qué el tema es importante? 9
La importancia de las pruebas de laboratorio. 10

***LO QUE ENCONTRAMOS* 11**

Pruebas de laboratorio disponibles para el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2 11
RT-PCR 11
PRUEBAS SEROLÓGICAS 15

Pruebas de laboratorio aprobadas por el INVIMA para el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2 en Colombia 18

***REFERENCIAS* 20**

***ANEXOS* 22**
Anexo 1. Resumen de los hallazgos de las revisiones sistemáticas 22
Anexo 2. Resumen de los hallazgos de las guías de práctica clínica (GPC) 23
Anexo 3. Resumen de los hallazgos de estudios observacionales 26
Anexo 4. Resumen de las características de desempeño de las pruebas de laboratorio aprobadas por el INVIMA para el diagnóstico de COVID-19 30
Anexo 5. Estrategias de realización de pruebas diagnósticas en algunos países y número de pruebas realizadas (11 de abril 2020) 32
Anexo 6. Estrategias y recursos de búsqueda 34

KEY MESSAGES

This rapid synthesis does not contain recommendations. It mobilizes both global and local research evidence about a question prioritized by decision-makers.

Questions

- ¿What is the clinical performance of laboratory tests for the diagnosis of SARS-CoV-2 infection?
- ¿What is the best sampling technique for the diagnosis of SARS-CoV-2 infection?
- ¿Which is the best time to take the sample for the diagnose SARS-CoV-2 infection?
- ¿What is the clinical performance of laboratory kit tests approved by INVIMA for the diagnosis of SARS-CoV-2 infection in Colombia?

Why is the issue important?

At the moment, all countries are designing different preparation and response strategies for the identification, management and care of new cases of COVID-19. In these strategies, laboratory tests are essential to understand the number of confirmed cases, to know how the pandemic is progressing, to determine hospitalization and isolation of patients and to evaluate the impact of these strategies.

What we found

We found 12 studies that met eligibility criteria, one systematic of observational studies, one clinical practice guide, one interim laboratory guide, 9 observational studies, and nine clinical kit clinical performance assays. The laboratory tests available for the diagnosis of COVID-19 are RT-PCR and serological tests. Both tests have little evidence to support validation in clinical settings.

RT-PCR

- Real-time RT-PCR is the primary diagnosis test for the new coronavirus and is the only WHO-accepted test for routine confirmation of COVID-19 cases.
- Countries have implemented different strategies to decide how to prioritize the RT-PCR. The most common criteria are to perform RT-PCR in:
    - All patients with an acute respiratory infection requiring hospitalization
    - All patients with an acute respiratory infection that does not require hospitalization and meets one of the following:
        - Health care workers, caregiver, or service providers that are in contact with patients.
        - People over 65 with underlying chronic diseases.
        - Have close contact with a confirmed COVID-19 patient.
        - Vulnerable patients at high risk of developing severe illness from COVID-19.
    - The first symptomatic individuals in closed contexts (e.g., prisons, asylums, battalions).
- RT-PCR tests should be performed in the early the period of infection, that is, in the first seven days. At the moment, RT-PCR are the only tests that allow diagnosis in the patient with asymptomatic infection (up to 2 days before the onset of symptoms), which is why they are valuable in the search for cases that have an epidemiological link.
- Some studies suggest that samples be taken from the upper respiratory tract (nasopharyngeal and oropharyngeal swab) in patients with mild or moderate disease; and lower respiratory tract in critically ill patients.

- The positive results of this test are very reliable to confirm the disease, however, one or more negative results do not rule out the possibility of SARS-CoV-2 infection. This is explained by the poor quality of the sample, samples collected at a late stage of infection, inadequate handling and shipment of the sample, and technical reasons inherent in the test such as virus mutation or PCR inhibition.
- In the few studies reporting the specificity of PCR-based molecular testing, it is close to 100%, even when compared to samples containing other common respiratory viruses.

Serological tests.

- Serological tests detect antibodies and antigens specifically directed against the virus and appear in blood between 10 and 28 days after the onset of the disease. Due to this delay in diagnosis, the only systematic review included in this synthesis suggests that serological diagnoses should be used when molecular tests are not available or not accessible.
- This review does not include the use of serological tests to detect the immune response to SARS-CoV-2 infection and the exact peak with the highest value is unknown. However, the use of serological tests to determine immunity is an issue that is on the agenda of several countries to help make decisions about the relaxation of social distancing measures. Therefore, it is an important topic for future reviews.

Diagnostic kits available in Colombia

- Until April 11, 2020, in Colombia, 16 diagnostic kits were approved by INVIMA, of which seven are for serological tests (rapid tests), and only three have approval for use under the emergency authorization of the FDA.
- Given the rapid development and approval for commercial use of diagnostic tests for SARS-CoV-2 infection, it is necessary to have standardized parameters that allow the comparison of each of these to better support decision-making.
- Some of the parameters that could be reported on molecular test are: analytical sensitivity and specificity, cross-tests and clinical performance with the results of the PPA (percentage of positive agreement) or the NPA (percentage of negative agreement) with their respective confidence intervals, and in the serological test sensitivity, specificity and in both test the characteristics of the patients or samples used (clinical or artificial) and the type of sampling.

MENSAJES CLAVE

Esta síntesis rápida no contiene recomendaciones, solo moviliza la evidencia de investigación global y local sobre una pregunta presentada por los tomadores de decisiones.

Preguntas

- ¿Cuál es el desempeño clínico de las pruebas de laboratorio para el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2?
- ¿Cuál es el mejor sitio para la toma de muestras para el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2?
- ¿Cuál es el momento adecuado de la infección para la toma de muestras según el tipo de prueba empleada para el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2?
- ¿Cuál es el desempeño clínico de las pruebas de laboratorio aprobadas por el INVIMA para el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2 en Colombia?

¿Por qué el tema es importante?

En estos momentos, todos los países están diseñando diferentes estrategias de preparación y respuesta para la identificación, gestión y atención de los nuevos casos de COVID-19. En estas estrategias, las pruebas de laboratorio son fundamentales para conocer el número de casos confirmados, saber cómo está progresando la pandemia, determinar la hospitalización y el aislamiento de pacientes y contactos, y evaluar el impacto de estas estrategias.

Lo que encontramos

Se incluyeron doce estudios en esta síntesis: una revisión sistemática de estudios observacionales, una guía de práctica clínica, una guía provisional de laboratorio, 9 estudios observacionales y nueve ensayos de desempeño clínico de kits comerciales. Las pruebas de laboratorio disponibles para el diagnóstico de COVID-19 son la RT-PCR y las pruebas serológicas. Ambas pruebas cuentan con poca evidencia que soporta la validación de estas en escenarios clínicos.

RT-PCR

- La RT-PCR en tiempo real es el principal medio de diagnóstico para el nuevo coronavirus y es la única prueba aceptada por la OMS para la confirmación rutinaria de los casos de COVID-19.
- Los países han implementado diferentes estrategias para decidir a quién hacerles la RT-PCR, y los criterios más comunes son:
    - Todos los pacientes con infección respiratoria aguda que requieran hospitalización.
    - Todos los pacientes con infección respiratoria aguda que no requieran hospitalización y cumpla con una de las siguientes condiciones:
        - Ser trabajador de la salud, cuidador o proveedor de servicios que implique contacto con pacientes.
        - Personas mayores de 65 años con enfermedades crónicas subyacentes
        - Tener contacto estrecho con un paciente COVID-19 confirmado.
        - Pacientes vulnerables y en alto riesgo de desarrollar una enfermedad severa a causa de COVID-19.
    - Los primeros individuos sintomáticos en contextos cerrados (ej. prisiones, asilos, batallones).

- Las pruebas RT-PCR se deben realizar en el periodo temprano de infección, es decir en los primeros 7 días. En el momento, son las únicas pruebas que permiten el diagnóstico en el paciente con infección asintomática (hasta 2 días antes de la aparición de los síntomas), por lo cual tienen valor en la búsqueda de casos por nexo epidemiológico.
- Algunos estudios sugieren que las muestras se tomen de las vías respiratorias superiores (hisopado nasofaríngeo y orofaríngeo) en pacientes con enfermedad leve o moderada; y de las vías respiratorias inferiores en pacientes graves.
- Los resultados positivos de esta prueba son muy confiables para confirmar la enfermedad, sin embargo, uno o más resultados negativos no descartan la posibilidad de infección por SARS-CoV-2. Esto se explica por la mala calidad de la muestra, muestras recogidas en un estadio tardío de la infección, inadecuada manipulación y envío de la muestra y razones técnicas inherentes a la prueba como mutación del virus o inhibición de la PCR.
- En los escasos estudios que reportan la especificidad de las pruebas moleculares basadas en PCR, esta es cercana al 100%, incluso cuando se compara con muestras que contienen otros virus respiratorios comunes.

Pruebas serológicas

- Las pruebas serológicas detectan anticuerpos y antígenos dirigidos específicamente contra el virus y aparecen en sangre entre 10 y 28 días después del inicio de la enfermedad. Por este retraso en el diagnóstico, la única revisión sistemática incluida en esta síntesis sugiere que los diagnósticos serológicos deberían usarse cuando las pruebas moleculares no estén disponibles o no sean accesibles.
- Esta revisión no incluye el uso de pruebas serológicas para la detección de la respuesta inmune a la infección por SARS-CoV-2, y el pico exacto de mayor valor es desconocido. Sin embargo, el uso de pruebas serológicas para determinar inmunidad es un tema que está en la agenda de varios países para ayudar a tomar decisiones sobre la flexibilización de las medidas de distanciamiento social. Por lo tanto, es un tema importante para futuras revisiones.

Kits de diagnóstico disponibles en Colombia

- Hasta el 11 de abril de 2020, en Colombia estaban aprobados por el INVIMA 16 kits de diagnóstico, de los cuales 7 son para la realización de pruebas serológicas (pruebas rápidas), 3 tienen aprobación de uso bajo la autorización de emergencia de la FDA y de 9 se encontró información del desempeño clínico de manera completa o parcial.
- Ante el rápido desarrollo y aprobación para uso comercial de las pruebas de diagnóstico para la infección por SARS-CoV-2, es necesario tener parámetros estandarizados que permitan la comparación de cada uno de estos para apoyar la toma de decisiones.
- Algunos de los parámetros que se deben informar sobre las pruebas moleculares son la sensibilidad y especificidad analítica, las pruebas cruzadas y el desempeño clínico con los resultados de la PPA (porcentaje de acuerdo positivo) o la NPA (porcentaje de acuerdo negativo) con sus respectivos intervalos de confianza, y en las pruebas serológicas sensibilidad, especificidad y en ambas pruebas las características de los pacientes o muestras empleadas (clínicas o artificiales) y el tipo de muestreo.

PREGUNTAS

Para la definición de las preguntas se utilizó el esquema recomendado por la Colaboración Cochrane para las pruebas diagnósticas. Se definieron las siguientes preguntas:

- ¿Cuál es el desempeño clínico de las pruebas de laboratorio para el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2?
- ¿Cuál es el mejor sitio para la toma de muestras para el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2?
- ¿Cuál es el mejor momento de la infección para la toma de muestras según el tipo de prueba empleada para el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2?
- ¿Cuál es el desempeño clínico de las pruebas de laboratorio aprobadas por el INVIMA para el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2 en Colombia?

Cuadro 1. Antecedentes de la síntesis rápida

Esta síntesis rápida moviliza evidencia de investigación tanto global como local, sobre una pregunta presentada al programa de Respuesta Rápida de la Unidad de Evidencia y Deliberación para la Toma de Decisiones-UNED de la Facultad de Medicina (Universidad de Antioquia). Siempre que sea posible, la síntesis rápida resume la evidencia científica extraída de revisiones sistemáticas de la literatura y ocasionalmente de estudios de investigación individuales. Una revisión sistemática es un resumen de los estudios que abordan una pregunta claramente formulada que utiliza métodos sistemáticos y explícitos para identificar, seleccionar y evaluar los estudios de investigación, y para sintetizar los datos de los estudios incluidos. La síntesis rápida no contiene recomendaciones, lo que habría requerido que los autores hicieran juicios basados en sus valores y preferencias personales.

Las síntesis rápidas pueden solicitarse en un plazo de tres (3), siete (7), diez (10), treinta (30), sesenta (60) o noventa (90) días hábiles.

Esta síntesis rápida se preparó en un plazo de 10 días laborables e incluyó cuatro (4) pasos:

1. La presentación de una pregunta por parte de un formulador de políticas o de un actor interesado;
2. Identificar, seleccionar, evaluar y sintetizar las investigaciones pertinentes sobre el tema;
3. Redactar la síntesis rápida de manera que se presente de forma concisa y en un lenguaje accesible.
4. Revisión de mérito por dos expertos

¿Por qué el tema es importante?

El 31 de diciembre de 2019, la Organización Mundial de la Salud (OMS) fue informada de un grupo de casos de neumonía de causa desconocida detectados en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China. El 12 de enero de 2020 se anunció que se había identificado un nuevo coronavirus en muestras obtenidas de las personas infectadas, y que las secuencias genéticas virales identificadas sugerían que eran las causantes del brote. Este virus ahora se conoce como SARS-CoV-2 y a la enfermedad se le ha denominado como "enfermedad respiratoria aguda COVID-19" (1). El 11 de marzo, dada las alarmantes cifras de propagación, la OMS calificó a la enfermedad como una pandemia global.

La enfermedad respiratoria aguda COVID-19 causada por SARS-CoV-2, es la causante de la pandemia que actualmente amenaza la salud de los seres humanos. De acuerdo con cifras del portal de seguimiento de coronavirus Worldometer[1], al 12 de abril, la infección se ha propagado a 210 países, se han reportado 1'851.734 casos confirmados de la infección, 114.179 muertes y 423.286 pacientes recuperados. Para esta misma fecha, de los 1´314.269 casos activos, 1´263.505 (96%) se encuentran con síntomas leves y 50.764 (4%) en condición grave o crítica.

1 https://www.worldometers.info/coronavirus/

El primer caso en Colombia fue confirmado el 6 de marzo, según reportes del Ministerio de Salud, al 12 de abril, hay 2.776 casos confirmados, 109 muertes, 270 recuperados y 2.397 casos activos, de los cuales 92 se encuentran en condición crítica.

La importancia de las pruebas de laboratorio.

En estos momentos, todos los países están diseñando diferentes estrategias de preparación y respuesta para la identificación, la gestión y la atención de los nuevos casos de COVID-19. En estas estrategias, como lo menciona la OMS, las pruebas de laboratorio son fundamentales (2).

Los resultados de las pruebas diagnósticas nos permiten conocer el número de casos confirmados en cada uno de los países y territorios; y, por lo tanto, nos permiten saber cómo está progresando la pandemia, planear las estrategias de preparación y respuesta, y evaluar el impacto de estas estrategias. Además, permiten informar las decisiones sobre la hospitalización y el aislamiento de pacientes individuales. Es importante recordar que La OMS define un caso confirmado como “una persona con confirmación de laboratorio de infección de COVID-19, independientemente de sus signos y síntomas” (3) .

La enfermedad de coronavirus COVID-19 plantea varios desafíos de diagnóstico debido al período de incubación extendido (aproximadamente 2 semanas) y al tiempo de eliminación viral antes del inicio de los síntomas (aproximadamente 5 días). La duración de la eliminación viral asintomática es variable y puede diferir según el nivel anatómico de la infección (superior versus inferior), por lo que el rendimiento de los ensayos biomoleculares varían según el sitio de muestreo (4).

Las pruebas de las que disponemos hoy en día no son perfectas y hay interrogantes de su desempeño clínico y el tipo adecuado de muestreo, además, el corto tiempo de evolución de la pandemia, hace que la evidencia de alta calidad sea escasa.

LO QUE ENCONTRAMOS

La búsqueda identificó 102 artículos, 32 cumplieron criterios de elegibilidad y fueron revisados en texto completo. Doce fueron incluidos en esta síntesis. Además, en la búsqueda realizada el 11 de abril de 2020 se identificaron nueve estudios de desempeño clínico de 16 kits comerciales aprobados por el INVIMA para el diagnóstico de COVID-19 en Colombia.

La evidencia que se presenta proviene de una revisión sistemática de estudios observacionales (5), una guía de práctica clínica (4), una guía provisional de laboratorio (2), nueve estudios observacionales (6–14) y nueve ensayos de desempeño clínico encontrados de 16 kits comerciales aprobados por el INVIMA (15–31)

La descripción detallada de las características de los estudios se presenta en el anexo 1 (revisiones sistemáticas), el anexo 2 (guías de práctica clínica), el anexo 3 (estudios observacionales), en el anexo 4 (ensayos de desempeño clínico de kits comerciales) y en el anexo 5 (estrategias de realización de pruebas diagnósticas en algunos países y número de pruebas realizadas).

Las estrategias y recursos de búsqueda se encuentran detalladas en el anexo 6.

Cuadro 2. Identificación, selección y síntesis de la evidencia científica

La búsqueda de evidencia se realizó en PubMed, EMBASE y se consultaron las colecciones dedicadas a COVID-19, conformadas por *Cochrane Library, New England Journal of Medicine, The Lancet, JAMA, Elsevier, British Medical Journal, Centre for Evidence-Based Medicine* de la Universidad de Oxford, y los servicios pre-prints *SSRN, MedRxiv*. En el anexo 6 se encuentran las estrategias de búsqueda y acceso a las fuentes utilizadas.

Los títulos y resúmenes fueron evaluados por dos revisores de manera independiente para su inclusión. Los criterios de inclusión se aplicaron a los textos completos por varios revisores. Los estudios excluidos fueron revisados por un tercer revisor de manera independiente. Se incluyeron las investigaciones que se enmarcaban en el ámbito de las preguntas planteadas para la síntesis rápida.

Para cada revisión sistemática y guía de práctica clínica incluida en la síntesis, se registró el enfoque de la revisión, los hallazgos clave, año de la última búsqueda de la información (como un indicador de cuán reciente es) y año de publicación. En los estudios observacionales se documentó el tipo de diseño, descripción de la población, descripción de la prueba o pruebas empleadas y los hallazgos claves. Luego se utilizó esta información extraída, para desarrollar la síntesis de los hallazgos clave de los estudios incluidos.

La calidad de la evidencia se evaluó con el instrumento AMSTAR 2 para revisiones sistemáticas (alta, moderada, baja y críticamente baja), AGREE GRS para guías de práctica clínica, y las herramientas del instituto Joanna Briggs para los estudios observacionales (transversales, pruebas diagnósticas y cohortes).

Pruebas de laboratorio disponibles para el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2

Las pruebas de laboratorio disponibles para el diagnóstico de COVID-19 son la RT-PCR y las pruebas serológicas. Ambas pruebas cuentan con poca evidencia que soporta la validación en escenarios clínicos.

RT-PCR

Entre las plataformas de diagnóstico disponibles, la RT-PCR en tiempo real es el principal medio de diagnóstico para el nuevo coronavirus entre las plataformas de diagnóstico disponibles pero su desempeño depende del tiempo entre el periodo de recolección de la muestra y el procesamiento, el muestreo, almacenamiento y transporte de la muestra. Actualmente, es la única aceptada por la OMS para la confirmación rutinaria de los casos de COVID-19 (2).

¿A quiénes?

La guía Sobreviviendo a la sepsis (4) recomienda que todos los pacientes críticos con evidencia de infección respiratoria deben considerarse potencialmente infectados con SARS-CoV-2 y la RT-PCR es el estándar de referencia.

La guía provisional de la OMS (2), sugiere que todos los pacientes que cumplan con la definición de caso sospechoso, independientemente del aislamiento de otro patógeno respiratorio, deben ser estudiados para detección del virus SARS-CoV-2, Si la clínica lo sugiere, adicionalmente deben ser evaluados para otros patógenos respiratorios.

Realizar pruebas de RT-PCR en contactos asintomáticos o levemente sintomáticos, puede considerarse cuando estas presonas han tenido contacto con un caso COVID-19, pero los protocolos de detección deben adaptarse a cada situación local (2).

De acuerdo con la OMS, los países pueden reconocer que no existe un enfoque único para la realización de pruebas diagnósticas para todos los casos y los brotes de COVID-19. Cada país debe evaluar su riesgo e implementar las medidas necesarias para reducir tanto los impactos negativos de salud, como los impactos sociales y económicos por la transmisión de COVID-19. En esta priorización la OMS ofrece algunas consideraciones (32):

- Para territorios donde todavía no hay circulación comunitaria del virus, los esfuerzos se deben enfocar en hacer pruebas a todos los casos sospechosos para detectar rápidamente los primeros casos y tomar medidas para evitar la propagación.
- Para territorios con transmisión comunitaria y donde la capacidad de prueba no puede satisfacer las necesidades, se deben definir criterios para priorizar la realización de pruebas. Esta priorización propone realizar pruebas a: 1) pacientes vulnerables y en alto riesgo de desarrollar una enfermedad grave a causa de COVID-19 y que requieran hospitalización, 2) trabajadores de la salud aunque no tengan contacto un caso confirmado, y 3) los primeros individuos sintomáticos en contextos cerrados (ej. prisiones, asilos de adultos mayores).

El anexo 5 presenta las estrategias empleadas en algunos países y el número de pruebas realizadas por cada millón de habitantes.

¿En qué momento?

Las pruebas de RT-PCR se deben realizar en el periodo temprano de infección, es decir en los primeros 7 días, ya que las muestras respiratorias son positivas en ese momento aunque los síntomas del paciente sean leves (4). Esta información fue corroborada en un estudio donde la tasa de PCR positiva fue mayor al 90% entre el primer y tercer día y cayó por debajo del 80% al sexto día y por debajo del 50% después de los 14 días (6). Otro estudio mostró que la tasa de detección de la RT-PCR fue del 54% entre los días 8 y 14 y del 45,5% entre los días 15 y 39 del inicio de los síntomas (10).

La recolección rápida y el muestreo adecuado de pacientes que cumplen con la definición de caso sospechoso es una prioridad para el manejo clínico y el control de brotes y debe guiarse por un experto en laboratorio (2).

¿Qué tipo de muestreo es el indicado?

La guía provisional de la OMS sugiere que a los pacientes con enfermedad leve o moderada se les tomen muestras de las vías respiratorias superiores (hisopado nasofaríngeo u orofaríngeo), y en pacientes graves se tomen muestras de las vías respiratorias inferiores (esputo y / o aspirado

endotraqueal o lavado broncoalveolar) teniendo en cuenta el alto riesgo de aerosolización (ver Tabla 1). Para los pacientes fallecidos, puede considerarse el análisis de tejido pulmonar (2).

La guía Sobreviviendo a la sepsis recomienda que el diagnóstico de COVID-19 se realice con muestras respiratorias superiores (hisopado nasofaríngeo y orofaríngeo) y siempre que sea posible muestras de tracto respiratorio inferior. El lavado broncoalveolar y la inducción de esputo deben limitarse y realizarse solo si está indicado y con precauciones adecuadas, debido al riesgo de aerosolización y la consiguiente exposición a los profesionales de la salud. Las muestras de aspirado traqueal parecen tener un menor riesgo de aerosolización, y a veces se pueden obtener sin desconectar el paciente del ventilador. Para adultos intubados y ventilados mecánicamente con sospecha de COVID-19 se sugiere para el diagnóstico obtener muestras del tracto respiratorio inferior en lugar del tracto respiratorio superior *(recomendación débil, evidencia de baja calidad).* Con respecto a las muestras de las vías respiratorias inferiores, se sugiere obtener aspirados endotraqueales en lugar de lavado bronquial o broncoalveolar *(recomendación débil, evidencia de baja calidad)*(4) *.*

Si un paciente tiene un resultado negativo pero tiene un alto índice de sospecha de COVID-19, si se recolectaron muestras del tracto respiratorio superior, podrían tomarse muestras adicionales, incluso de vías respiratorias inferiores si es posible (2).

Uno de los estudios observacionales incluidos empleó una técnica de ddPCR (droplet digital PCR) y cuantificación de carga viral, encontraron que las muestras positivas provenían de esputo, garganta y nariz, (sangre y orina todas fueron negativas), siendo la tasa positiva de muestras de esputo significativamente mayor que la de los hisopos de garganta y nariz, mostrando que las muestras de esputo pueden reflejar mejor el nivel de replicación del virus in vivo (9).

En otro estudio, los investigadores sugieren que las muestras de saliva podrían mostrar desprendimiento viral tanto de glándulas salivales como de tracto respiratorio superior e inferior (además de la mayor aceptabilidad del paciente) por ser la orofaringe posterior el punto de unión de las secreciones procedentes de la parte posterior de la nasofaringe y las glándulas salivales y las secreciones respiratorias barridas del árbol traqueo-bronquial, sugiriendo que las muestras de saliva pueden ser útiles en el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2 (7).

A pesar de esta evidencia, siempre debe verificarse el tipo de muestra con el que los estudios de desempeño clínico fueron validados para cada kit comercial y no disminuir sus características operativas.

¿Cuáles son sus características operativas?

Como mencionamos anteriormente, la RT-PCR es el principal medio para el diagnóstico de la nueva cepa de coronavirus entre las muchas plataformas de diagnóstico disponibles y es la única aceptada por la OMS para la confirmación rutinaria de los casos de COVID-19 (2).

Los resultados positivos de esta prueba son muy confiables para confirmar la enfermedad. En los estudios incluidos en una de las guías no se encontraron falsos positivos, lo que indica una especificidad del 100%. Dada la alta especificidad de la RT-PCR, un solo hisopado positivo confirma el diagnóstico de COVID-19 y es suficiente para desencadenar las precauciones de control de infecciones y el tratamiento apropiado del paciente (4).

Sin embargo, por varios factores, los resultados negativos no descartan la posibilidad de infección por el virus. Una de las guías incluyó estudios clínicos que demostraron sensibilidades entre el 47 y el 60%; lo cual es coherente con lo que se encontró durante el 2002-2003 en la epidemia de SARS.

Usando la seroconversión como el "estándar de referencia" para el diagnóstico de SARS, ensayos realizados con RT-PCR de muestras nasofaríngeas y orofaríngeas fueron positivas solo en el 65 y 70% de las veces (4).

Otro de los estudios incluidos, también aporta evidencia sobre la baja sensibilidad de la RT-PCR. El estudio comparó la RT-PCR con la TAC de tórax y encontró que el 48% de los pacientes con RT-PCR negativa tuvieron alta probabilidad de COVID-19 según las imágenes. Dado la baja tasa de resultados positivos de la RT-PCR, el estudio sugiere que los "falsos positivos" detectados por TAC de tórax podrían ser "verdaderos positivos". El estudio concluye que una combinación de historia clínica, epidemiológica, cambios imagenológicos y seguimiento podrían ser usados para identificar con mejor sensibilidad los pacientes con COVID-19 (14).

Sin embargo, otro estudio encontró que al sumar la TAC de tórax a la RT-PCR, la sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de COVID-19 son del 95% y 70% respectivamente, pero a pesar de que aumenta la sensibilidad, la especificidad disminuye y aumenta la tasa de falsos positivos; por lo que hoy en día no se considera como estándar de referencia para el diagnóstico de COVID-19 (11).

Los factores que podrían conducir a un falso negativo de la RT-PCR son: mala calidad de la muestra (presencia de poco material del paciente), muestra recogida en un estadio tardío de la infección, inadecuada manipulación y envío de la muestra y razones técnicas inherentes a la prueba como mutación del virus o inhibición de la PCR. Por lo anterior, uno o más resultados negativos no descartan la posibilidad de infección por SARS-CoV-2 (2).

Por estas razones, la OMS recomienda que si se obtiene un resultado negativo de un paciente con alta sospecha de COVID-19, se deben recolectar y analizar muestras adicionales, incluso del tracto respiratorio inferior si es posible, ya que podría aumentar el rendimiento diagnóstico (2).

Las muestras del tracto respiratorio inferior se consideran que tienen un mayor rendimiento diagnóstico que las muestras tomadas de vías respiratorias superiores en pacientes con neumonía, y es consistente con lo observado para el SARS, por lo tanto, siempre que sea posible, deberían obtenerse para el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2 (4).

Alta variabilidad: En un estudio realizado con 610 pacientes con diagnóstico clínico e imagenológico de COVID-19, solo el 39,5% de los pacientes tuvieron alguna RT-PCR positiva, siendo el 27,5% detectada en la primera medición y el 12,5% en las mediciones posteriores, incluso se encontraron pacientes en los que la tercera, cuarta o quinta medición fue positiva por primera vez y en 17 pacientes, la RT-PCR después de negativizarse se volvió positiva. Dados estos hallazgos, la RT-PCR no debe considerarse como el único indicador para el diagnóstico, tratamiento, aislamiento, recuperación o alta de los pacientes hospitalizados con diagnóstico clínico de COVID-19 (8).

Tabla 1. Ventajas y desventajas del tipo de muestreo para RT-PCR y su riesgo de aerosolización.

Tipo de muestreo	Ventajas	Desventajas	Riesgo de aerosolización
Hisopado nasofaríngeo y orofaríngeo	Menos invasivo que la toma de muestras de vías respiratorias inferiores.	Baja sensibilidad.	Moderado
Lavado broncoalveolar	Mejor sensibilidad que las muestras provenientes de vías respiratorias superiores	Procedimiento más invasivo que la toma de muestras de vías respiratorias superiores	Alto
Esputo	Al parecer tiene mayor sensibilidad que las muestras provenientes de faringe. Mayor aceptación por el paciente.	No hay evidencia de alta calidad que apruebe su uso	Alto
Aspirado traqueal	Mejor sensibilidad que las muestras provenientes de vías respiratorias superiores. A veces se pueden obtener muestras sin desconectar el paciente del ventilador.	Solo para pacientes en estado crítico.	Bajo

Pruebas Serológicas

Las pruebas serológicas detectan anticuerpos y antígenos dirigidos específicamente contra el virus y aparecen en sangre entre 14 y 28 días después del inicio de la enfermedad (5).

En comparación con la RT-PCR, este examen se realiza en 15 minutos, solo requiere mínimo entrenamiento y representa menor riesgo de aerosolización para el personal de salud. Además, se puede realizar junto a la cama, en cualquier laboratorio, aeropuertos o estaciones de transporte terrestre (13).

¿A quiénes?

Una revisión sistemática de la literatura reporta que las pruebas serológicas como ELISA, test de inmunofluorescencia indirecta (IIFT) y pruebas de neutralización son efectivas para determinar la extensión de la infección, incluso en pacientes asintomáticos (5).

Según la guía de la OMS, los estudios serológicos pueden ayudar a la investigación de una epidemia al evaluar retrospectivamente la tasa de ataque o la extensión del brote (2).

En casos donde las pruebas moleculares son negativas y hay un fuerte vínculo epidemiológico con el COVID-19, las muestras de suero pareadas (fase aguda y convaleciente) podría apoyar el diagnóstico. Sin embargo, la reactividad cruzada con otros coronavirus es un desafío y hay que tenerlo en cuenta a la hora de usar e interpretar estas pruebas diagnósticas, esto quedó demostrado en un estudio donde los anticuerpos tuvieron reacción cruzada con el SARS-CoV que produjo la epidemia del 2002 (6).

Un estudio usó de manera combinada la RT-PCR y la detección de anticuerpos, la sensibilidad del diagnóstico mejoró en la fase tardía de la enfermedad. Además, en este mismo estudio se encontró mejor sensibilidad de los anticuerpos totales en comparación con la IgM e IgG para detectar la infección por SARS-CoV-2 en la primera semana de infección, por lo que la prueba de anticuerpos totales podría desempeñar un papel importante en pacientes sospechosos de COVID-19 en la visita inicial, pacientes diagnosticados clínicamente que no han sido confirmados por RT-PCR y en pacientes sanos en contacto estrecho con pacientes COVID-19 (10).

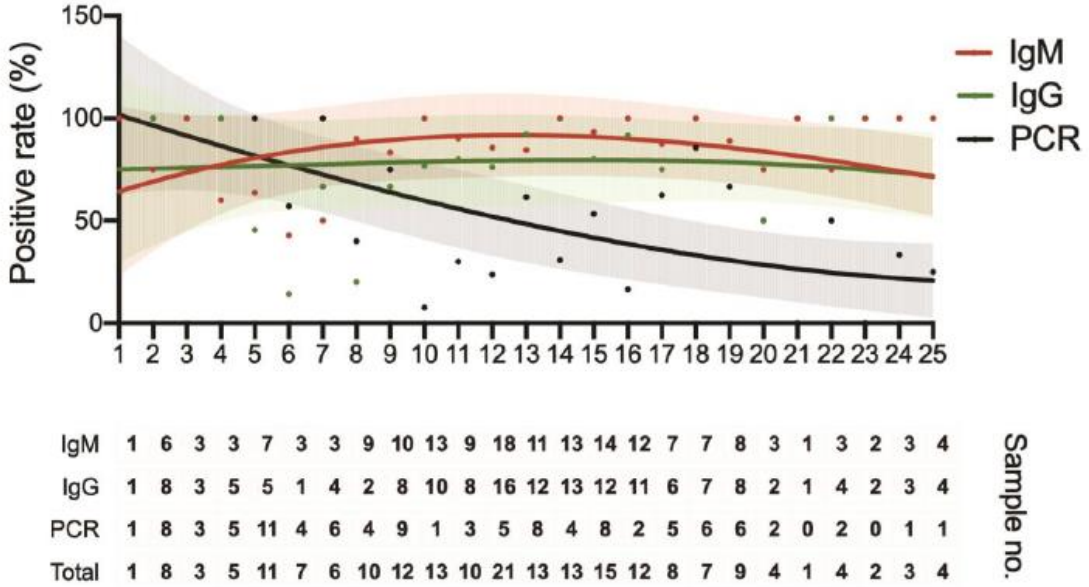
¿En qué momento?

En comparación con las pruebas moleculares, las pruebas serológicas toman más tiempo en diagnosticar la enfermedad. Las pruebas serológicas detectan anticuerpos y antígenos dirigidos específicamente contra el virus los cuales se manifiestan entre 14 y 28 días después del inicio de la enfermedad. Por este retraso en el diagnóstico, la única revisión sistemática incluida en esta síntesis sugiere que los diagnósticos serológicos deberían usarse cuando las pruebas moleculares no estén disponibles o no sean accesibles (5).

La evidencia de los estudios observacionales es contradictoria en este aspecto. Uno de los estudios encontró que la detección de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 puede darse de una manera temprana al tener el 84,5% de las muestras positivas para IgM entre el día 1 y 7 de infección (6). Otro encontró que el 38% de los pacientes tenían anticuerpos los primeros 7 días de la infección y que el 90% los tenían al día 12 del inicio de los síntomas (10). Un tercer estudio muestra que entre el 88% y el 100% de los pacientes tuvieron anticuerpos positivos a los 14 días de iniciados los síntomas (7) y finalmente, también se reportó en otro estudio que los niveles de IgM alcanzaron su punto máximo en la cuarta semana después del inicio de los síntomas, mientras que los niveles de IgG aumentaron durante 8 semanas (12). La figura 1 muestra la posible cinética de la respuesta de anticuerpos en la infección por SARS-CoV-2 en comparación con la RT-PCR.

Un articulo siguiere que la tasa de detección de pacientes con COVID-19 solo con PCR es del 51,9% y aumentaría al 98,6% si se adiciona IgM a los pacientes con RT-PCR negativa (6). Otro estudio sugiere que la recolección de las muestras de suero en la fase de convalecencia sería de mayor utilidad y que el diagnóstico serológico sería importante para los pacientes que consulten tarde o que tengan cargas virales por debajo del límite de detección de la RT-PCR (7).

Figura 1 Cinética temporal de la RT-PCR y la respuesta de anticuerpos a la infección por SARS-CoV-2



Tomado de: Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). Clin Infect Dis [Internet]. 2020;1–28 (6)

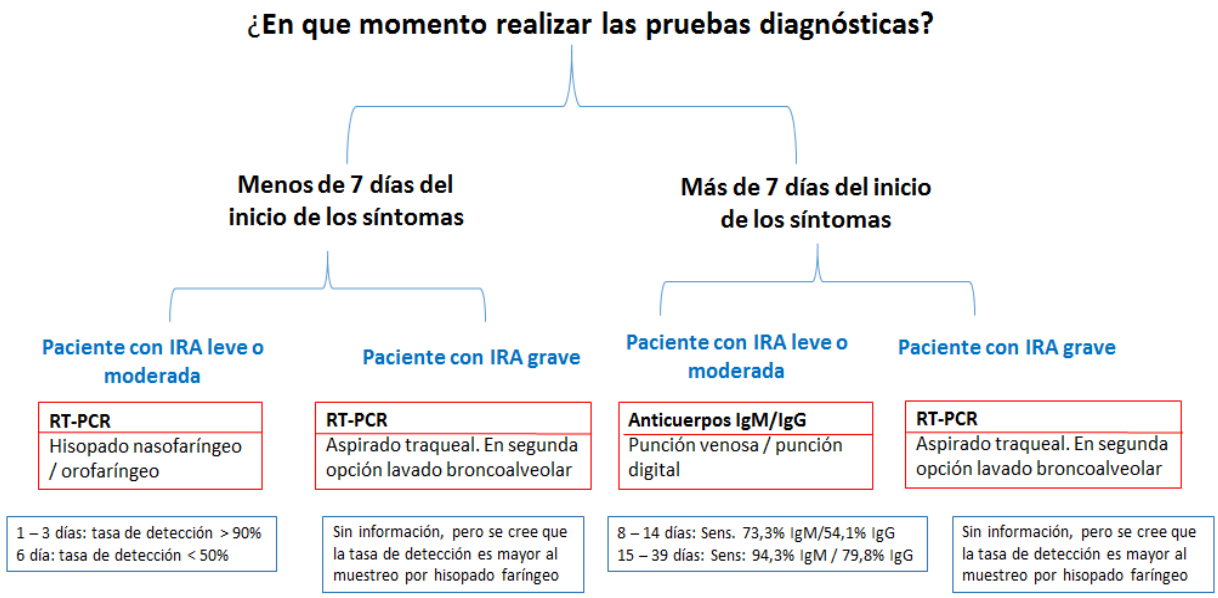
¿Cuáles son sus características operativas?

Un estudio mostró que la sensibilidad de los anticuerpos totales entre el día 8 y 14 fue del 89,6%, para IgM fue del 73,3% y para IgG fue del 54,1% en comparación con el 54% de la detección de ARN por RT-PCR. Y entre los días 15-39 de infección la sensibilidad de los anticuerpos totales fue del 100%, del 94,3% para IgM y del 79,8% para IgG en comparación con el 45,5% de la detección de ARN por RT-PCR. Además, pacientes con RT-PCR negativa de muestras del tracto respiratorio recogidas durante los días 1-3, 4-7, 8-14 y 15-39 desde el inicio de síntomas, tuvieron presencia de anticuerpos totales en el 28.6%, 53.6%, 98.2% y 100% respectivamente (10).

Otro estudio empleó una prueba serológica combinada (IgM/IgG) entre el día 8 y 33 de inicio de síntomas, se obtuvo una sensibilidad del 88,6% y una especificidad del 90,63%, usando la RT-PCR como estándar de oro (13).

La figura 2 presenta los momentos adecuados para realizar el muestreo, el tipo de muestra y el tipo de pacientes en los que la evidencia sugiere aplicar cada una de las pruebas analizadas.

Figura 2. Momento adecuado para realizar las pruebas según cuadro clínico del paciente



Pruebas de laboratorio aprobadas por el INVIMA para el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2 en Colombia

Existen muchos kits de diagnóstico disponibles en el mercado para COVID-19, tanto pruebas para detección de ARN como pruebas serológicas y cada día van en aumento; hasta el 11 de abril de 2020, en Colombia estaban aprobados por el INVIMA 16 kits de diagnóstico, de los cuales 7 son para la realización de pruebas serológicas (pruebas rápidas) (17–19,22,26,27,31) y solo 3 tienen aprobación de uso bajo la autorización de emergencia de la FDA (15,26,29) (ver Tabla 2).

De los 16 kits de diagnóstico aprobados por el INVIMA, se encontró información de 8 estudios de evaluación clínica (desempeño de las pruebas con muestras de pacientes) (15,17,18,21,22,25,26,29). En el anexo 4 se muestran los hallazgos más importantes de cada uno de los kits comerciales para uso en Colombia y sus respectivas características de desempeño clínico. Además se incluye la información de un kit de diagnóstico que está en proceso de entrar a Colombia (30).

Tabla 2. Resumen de las características de desempeño clínico disponibles de los kits comerciales aprobados por el INVIMA

Fabricante	Nombre Test	Características de desempeño clínico		Aprob FDA	Características de las Muestras	Tipo de muestra	Ref.
RT-PCR		**PPA**	**NPA**				
Roche Molecular Systems, Inc.	cobas SARS-CoV-2	100% (92,9- 100)	100% (96,3 – 100)	SI	Muestras clínicas y artificiales	Nasofaríngeo, orofaríngeo	(15)
Certest biotec	Viasure SARS-COV-2 S Gene real time PCR detection kit	100%	100%	NO	Pacientes con sospecha de COVID-19	Tracto respiratorio superior e inferior	(25)
Biofire defense, LLC.	Biofire COVID-19 Test	100% (88-100)	100% (94,5-100)	SI	Muestras clínicas y artificiales	Sin información	(29)
Seegene inc.	Allpex 2019-nCoV Assay	100% (92,7 – 100)	94% (87 – 97,7)	NO	Pacientes con sospecha de COVID-19	Tracto respiratorio superior e inferior	(21)
ANTICUERPOS IgM / IgG		**Sensibilidad**	**Especificidad**				
Cellex inc.	SARS-COV-2 IGM/IGG ANTIBODY RAPID TEST	93,75% (88 - 97)	96,4% (92 - 97)	SI	Ambulatorios, hospitalarios, síntomas leves, moderados y severos.	Sin información	(26)
Guangzhou Wondfo Biotech Co. LTD	Wondfo SARS-CoV-2 Antibody Test (Lateral Flow Method)	86,43% (82 – 89,5)	99,57% (97 – 99,9)	NO	Sin información	Punción digital, sangre venosa, plasma y suero	(17)
CTK biotech inc	Ad-bio coronavirus rapid test	96,9%	99,4%	NO	Sin información	Sangre, plasma y suero	(18)
SD Biosensor, inc	Standar Q COVID-19 IgM/IgG duo	81.8% (<7 dias) – 95,7% (>10 días)	96.7% (<7 días) – 96,7% (>10 días)	NO	Ptes confirmados para COVID-19 por RT-PCR y 30 pacientes sanos	Sangre capilar, sangre venosa, plasma	(22)

PPA (Porcentaje de acuerdo positivo), NPA (Porcentaje de acuerdo negativo) con intervalos de confianza al 95% y alfa de 0,05.
FDA (Aprobación para uso de emergencia de la FDA). S (Sensibilidad). E (Especificidad).

Ante la inexistencia de estudios de rendimiento diagnóstico de cada uno de los kits comerciales, se extrajo la información de los ensayos y pruebas de los insertos de cada uno de los kits y se compararon sus respectivos desempeños clínicos con la medida PPA (porcentaje de acuerdo positivo) y NPA (porcentaje de acuerdo negativo) que se calculan a partir de la comparación de los resultados arrojados por las pruebas realizadas en muestras con presencia o ausencia del ARN del SARS-CoV-2 en un ambiente controlado de laboratorio.

De los 9 kits para la detección de ARN viral (RT-PCR), uno de ellos tiene aprobación solo para uso en investigación (24) y de los 8 restantes se encontró información de 4 (15,21,25,29). En dos de estos estudios se incluyeron muestras clínicas y artificiales (15,29) y en dos kits (21,25) emplearon únicamente muestras de vías respiratorias superiores e inferiores de pacientes con sospecha de COVID-19. Los cuatro kits obtuvieron valores de PPA del 100% y para 3 de ellos (15,25,29) valores de NPA del 100%, además todos realizaron estudios de reactividad cruzada, de sensibilidad y especificidad analítica con buenos resultados.

De los siete kits para la detección de anticuerpos, se encontró información de 4 (17,18,22,26). En uno de ellos (26) incluyeron muestras de pacientes ambulatorios y hospitalizados, y con síntomas leves, moderados y severos, obteniendo sensibilidad del de 93,7% (IC 88% - 97%) y especificidad del 96,4% (IC 92% - 97%) y en otro de ellos (18) incluyeron información de pacientes con menos de 7 días de evolución y más de 10 días de evolución de los síntomas encontrando sensibilidades del 81,8 y 95,7% respectivamente y especificidades del 96,7% en ambos casos, demostrando una vez más que el uso apropiado de estas pruebas es cuando se realizan por encima de la primera semana del inicio de los síntomas.

Ante el surgimiento acelerado de las pruebas de diagnóstico para la infección COVID-19 y la rápida aprobación del uso comercial de estas por parte de las entidades regulatorias, es necesario tener parámetros estandarizados que permitan la comparación de cada uno de estos y tener elementos sólidos para poder tomar decisiones. Es conocido que aún no hay suficiente evidencia para establecer características operativas como sensibilidad, especificidad, valores predictivos y LR positivo y negativo, pero la información de los ensayos iniciales con los que se demostró de manera preclínica o clínica el desempeño de las pruebas debe estar disponible y de esta manera conocer los resultados de los estudios de sensibilidad y especificidad analítica, pruebas cruzadas y desempeño clínico junto con las características de las muestras empleadas (clínicas o artificiales) y tipo de muestreo, y los resultados de la PPA (porcentaje de acuerdo positivo) o la NPA (porcentaje de acuerdo negativo) con sus respectivos intervalos de confianza para optimizar de la mejor manera los recursos en salud.

REFERENCIAS

1. WHO. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected [Internet]. 2020. p. 12. Available from: https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected
2. WHO. World Health Organization. Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases: interim guidance. World Heal Organ Heal Organ [Internet]. 2020;(March):1–7. Available from: https://www.who.int/publications-detail/laboratory-testing-for-2019-novel-coronavirus-in-suspected-human-cases-20200117
3. WHO. World Health Organization. Global Surveillance for human infection with coronavirus disease (COVID-19). Interim Guid [Internet]. 2020;(February):27–9. Available from: https://www.who.int/publications-detail/global-surveillance-for-human-infection-with-novel-coronavirus-(2019-ncov)
4. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Intensive Care Med [Internet]. 2020; Available from: https://doi.org/10.1007/s00134-020-06022-5
5. Pang J, Wang MX, Ang IYH, Tan SHX, Lewis RF, Chen JI-P, et al. Potential Rapid Diagnostics, Vaccine and Therapeutics for 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV): A Systematic Review. J Clin Med [Internet]. 2020;9(3):623. Available from: https://doi.org/10.3390/jcm9030623
6. Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang D, Yang F, et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). Clin Infect Dis [Internet]. 2020;1–28. Available from: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa310
7. To KK-W, Tsang OT-Y, Leung W-S, Tam AR, Wu T-C, Lung DC, 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. Lancet Infect Dis [Internet]. 2020;3099(20):1–10. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30196-1
8. Li Y, Yao L, Li J, Chen L, Song Y, Cai Z, et al. Stability Issues of RT-PCR Testing of SARS-CoV-2 for Hospitalized Patients Clinically Diagnosed with COVID-19. J Med Virol [Internet]. 2020; Available from: https://doi.org/10.1002/jmv.25786
9. Fengting Yu, Liting Yan NW. Quantitative Detection and Viral Load Analysis of SARS-CoV-2 in Infected Patients. Clin Infect Dis [Internet]. 2020;1–19. Available from: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa345
10. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients of Novel Coronavirus Disease 2019. Clin Infect Dis [Internet]. 2020;ciaa344,:1–22. Available from: https://doi.org/10.2139/ssrn.3546052
11. Xiong Z, Fu L, Zhou H, Liu JK, Wang AM, Huang Y, et al. Construction and evaluation of a novel diagnosis process for 2019-Corona Virus Disease. Zhonghua Yi Xue Za Zhi [Internet]. 2020;100(0):E019. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32157849
12. Wang Z, Li H, Li J, Yang C, Guo X, Hu Z, et al. Elevated serum IgM levels indicate poor outcome in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia: A retrospective case-control study. medRxiv [Internet]. 2020;2020.03.22.20041285. Available from: https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20041285
13. Li Z, Yi Y, Luo X, Xiong N, Liu Y, Li S, et al. Development and Clinical Application of A Rapid IgM-IgG Combined Antibody Test for SARS-CoV-2 Infection Diagnosis. J Med Virol [Internet]. 2020;0–1. Available from: https://doi.org/10.1002/jmv.25727
14. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. Radiology [Internet]. 2020;2019:200642. Available from: https://doi.org/10.1148/radiol.2020200642
15. Roche Molecular Systems I. cobas ® SARS-CoV-2 Qualitative assay for use on the cobas ® 6800/8800 Systems [Internet]. Germany; 2020 [cited 2020 Apr 7]. Available from: https://www.fda.gov/media/136049/download
16. QIAGEN GmbH. Diagnóstico cuantitativo in vitro para utilizar con el artus™ 3000 y el Rotor-Gene® 3000 [Internet]. Vol. 24. Alemania; 2015. Available from: https://www.qiagen.com/nl/resources/resourcedetail?id=27568a41-55b1-4a23-854b-1164d114ab7d&lang=es-ES
17. Guangzhou Wondfo Biotech Co. LTD. Wondfo SARS-CoV-2 Antibody Test(Lateral Flow Method) - wondfo [Internet]. Wondfo SARS-CoV-2 Antibody Test(Lateral Flow Method). 2020 [cited 2020 Apr 11]. Available from: https://en.wondfo.com.cn/product/wondfo-sars-cov-2-antibody-test-lateral-flow-method-2/
18. CTK biotech inc. CTK launched Coronavirus Rapid Tests and PCR kits! - CTK Biotech [Internet]. OnSite COVID-19 IgG/IgM Rapid Test. 2020 [cited 2020 Apr 11]. Available from:

https://ctkbiotech.com/2020/03/13/ctk-launched-coronavirus-rapid-tests-and-pcr-kits/

19. Dynamiker biotechnology (Tianjin) co. LTD. 2019 nCOV IgG/IgM Rapid Test [Internet]. Products-Dynamiker Biotechnology (Tianjin) Co., Ltd. 2020 [cited 2020 Apr 11]. Available from: http://en.dynamiker.com/index/index/pro_info/aid/606.html
20. Dynamiker biotechnology (Tianjin) co. LTD. Novel Coronavirus (2019 nCoV) RT PCR [Internet]. Products-Dynamiker Biotechnology (Tianjin) Co., Ltd. 2020 [cited 2020 Apr 11]. Available from: http://en.dynamiker.com/index/index/pro_info/aid/605.html
21. Seegene. Summary of Allplex™ 2019-nCoV Assay performance data [Internet]. Allplex™ 2019-nCoV Assay. 2020 [cited 2020 Apr 12]. Available from: http://www.seegene.com/upload/product/Allplex_2019_nCoV_performance_data.pdf
22. SD Biosensor. STANDARD Q COVID-19 IgM/IgG Duo [Internet]. STANDARD Q COVID-19 IgM/IgG Duo Test Kit. 2020 [cited 2020 Apr 12]. Available from: http://sdbiosensor.com/xe/product/7662
23. SD Biosensor. STANDARD M nCoV Real-Time Detection kit [Internet]. STANDARD M nCoV Real-Time Detection kit. 2020 [cited 2020 Apr 12]. Available from: http://sdbiosensor.com/xe/product/7653#
24. Altona-Diagnostics GmbH. RealStar® SARS-CoV-2 RT-PCR Kit RUO [Internet]. Hamburg, Alemania; 2020 [cited 2020 Apr 7]. Available from: https://altona-diagnostics.com/en/products/reagents-140/reagents/realstar-real-time-pcr-reagents/realstar-sars-cov-2-rt-pcr-kit-ruo.html
25. Biotec C. VIASURE SARS-COV-2 S GENE REAL TIME PCR DETECTION KIT [Internet]. Zaragoza, España; 2020 [cited 2020 Apr 7]. Available from: https://www.certest.es/wp-content/uploads/2020/03/IU-NCO212enes0320-rev.00.pdf
26. Cellex. Cellex qSARS-CoV-2 IgG/IgM Rapid Test [Internet]. Munich, Alemania; 2020 [cited 2020 Apr 7]. Available from: https://www.fda.gov/media/136625/download
27. INVIMA. AMP RAPID TEST SARS- COV-2 IGG/IGM [Internet]. Sistema de trámites en línea - Consultas públicas. 2020 [cited 2020 Apr 7]. Available from: http://consultaregistro.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp
28. ELITechGroup. Instructions for Use In Vitro Diagnostic GeneFinder™ COVID-19 PLUS RealAmp Kit [Internet]. Korea; 2020 [cited 2020 Apr 7]. Available from: https://www.elitechgroup.com/wp-content/uploads/sites/16/2020/03/GeneFinder-COVID-19-RealAmp-Plus-Kit_Full-manual_V1_IVD.pdf
29. BioFire Defense L. BioFire ® COVID-19 Test Instructions for Use For use under an Emergency Use Authorization (EUA) only [Internet]. Utah, USA; 2020 [cited 2020 Apr 7]. Available from: www.biofiredefense.com/covid-19test
30. Abbott Molecular. Abbott RealTime SARS-CoV-2. Instructions for Use [Internet]. Illinois, USA; 2020 [cited 2020 Apr 7]. Available from: https://www.fda.gov/media/136258/download
31. Linear Chemical SL. Kit de Detección del Coronavirus - Linear [Internet]. Linear.es. 2020 [cited 2020 Apr 11]. Available from: https://www.linear.es/es/kit-de-deteccion-del-coronavirus/
32. WHO. World Health Organization. Laboratory testing strategy recommendations for COVID-19: Interim guidance. 2020;(March). 2020.

ANEXOS

Anexo 1. Resumen de los hallazgos de las revisiones sistemáticas

Tipo de revisión	Objetivo de la revisión sistemática	Hallazgos clave	Fecha límite de la búsqueda de la literatura	Amstar 2* (evaluación de la calidad)	Etapa	Ref.
Diagnóstico rápido	Evaluación y comparación de la sensibilidad y / o especificidad o punto de corte de las pruebas de detección rápida existentes para COVID-19.	• Con la aparición del COVID-19, la RT-PCR en tiempo real sigue siendo el principal medio de diagnóstico para la nueva cepa del virus entre las plataformas de diagnóstico disponibles. • El tiempo entre el periodo de recolección de la muestra y el procesamiento de esta juegan un papel muy importante en el diagnóstico de COVID-19 • En el periodo temprano de infección, las muestras respiratorias son positivas, mientras que las muestras de suero no. • Se sugiere que en los primeros días de la enfermedad, los pacientes tienen altos niveles de virus a pesar de que los síntomas sean leves. • Además de la RT-PCR, se identificaron otros métodos de diagnóstico como la amplificación isotérmica mediada por bucle de transcripción reversa (RT-LAMP), PCR isotérmica aislada por RT (RT-iiPCR) y un ensayo de rRT-PCR de un solo paso basado en TaqMan específico por sondas RT-LAMP con sensibilidad a la RT-PCR en tiempo real. Pero hasta ahora solo se ha probado el de rRT-PCR. • Las pruebas serológicas como ELISA, IIFT y pruebas de neutralización son efectivas para determinar la extensión de la infección, incluso en pacientes asintomáticos. • En comparación con las pruebas moleculares, las pruebas serológicas detectan anticuerpos y antígenos y habría un período de retraso ya que los anticuerpos dirigidos específicamente al virus aparecerían entre 14 y 28 días después del inicio de la enfermedad. • Los estudios sugieren que títulos bajos de anticuerpos en la segunda semana de la infección o la producción retardada de anticuerpos podría estar asociada con un aumento de la mortalidad al tener altos niveles de carga viral. • Esta revisión sugiere que los diagnósticos serológicos debería usarse cuando las pruebas moleculares no estén disponibles o no sean accesibles.	6 de Febrero de 2020	Media	Clínica y preclínica	(5)

** El AMSTAR 2 califica la calidad de acuerdo a unos dominio críticos: 1) protocolo registrado antes de la revisión (ítem 2); 2) adecuada búsqueda de la literatura (ítem 4);3) justificación de los estudios excluidos (ítem 7); 4) riesgo de sesgos de los estudios individuales incluidos (ítem 9); 5)métodos meta-analíticos apropiados (ítem 11); 6)consideración de riesgo de sesgos en la interpretación de hallazgos de la revisión (ítem 13); 7) consideración de la presencia e impacto probable de sesgos de publicación (ítem 15). Así asigna la calificación como: Alta cuando no hay ninguna debilidad crítica y hasta una no crítica (la RS proporciona un resumen exacto y completo de los resultados de los estudios disponibles); media no hay ninguna debilidad crítica y más de una debilidad no crítica (aunque si son muchas podría justificarse una baja confianza) (la RS tiene debilidades, pero no hay defectos críticos, pudiendo proporcionar un resumen preciso de los resultados de los estudios disponibles); Baja tiene hasta una debilidad crítica, con o sin puntos débiles no críticos (la RS puede no proporcionar un resumen exacto y completo de los estudios disponibles); críticamente baja tiene más de una debilidad crítica, con o sin debilidades no críticos (la RS no es confiable).*

Anexo 2. Resumen de los hallazgos de las guías de práctica clínica (GPC)

Tipo	Objetivo de la GPC	Hallazgos clave	Fecha del último estudio incluido en la GPC	AGREE GRS* (evaluación de la calidad)	Ref.
Guía de práctica clínica	Proporcionar recomendaciones para apoyar a los clínicos que manejan adultos en estado crítico con COVID-19 en la unidad de cuidados intensivos (UCI).	• Todos los pacientes críticos con evidencia de infección respiratoria deben considerarse potencialmente infectados con SARS-CoV-2 y la RT-PCR es el estándar de oro. • El COVID-19 plantea varios desafíos de diagnóstico debido al período de incubación extendido (aproximadamente 2 semanas) y al tiempo de eliminación viral antes del inicio de los síntomas (aproximadamente 5 días). • La duración de la eliminación viral asintomática es variable y puede diferir según el nivel anatómico de la infección (superior versus inferior), por lo que el rendimiento de los ensayos biomoleculares pueden variar según el sitio de muestreo. • El diagnóstico de COVID-19 se basa en la prueba de RT-PCR de muestras respiratorias superiores (hisopado nasofaríngeo y orofaríngeo) y muestras de tracto respiratorio inferior cuando sea posible. El lavado broncoalveolar debe limitarse y realizarse solo si está indicado y con precauciones adecuadas, debido al riesgo de aerosolización y la consiguiente exposición de profesionales de la salud. Del mismo modo, la inducción de esputo debe evitarse debido a mayor riesgo de aerosolización. • Las muestras de aspirado traqueal parecen tener un menor riesgo de aerosolización, y a veces se pueden obtener sin desconectar el paciente del ventilador. • A pesar de la alta sensibilidad y especificidad de la RT-PCR demostrada en los ensayos, parece no ser suficiente confiar solo en las muestras de hisopados orofaríngeos para el diagnóstico del SARS-CoV-2 debido a su bajo valor predictivo negativo. Incluso hay estudios clínicos demostraron sensibilidades entre el 47 y el 60%. Datos similares fueron reportados durante el 2002-2003 en la epidemia de SARS. • Usando la seroconversión como el “gold estándar” para el diagnóstico de SARS, ensayos realizados con RT-PCR de muestras nasofaríngeas y orofaríngeas fueron positivas solo en el 65 y 70% de las veces. Sin embargo, no se observaron falsos positivos lo que indican una especificidad del 100%. • Usando los hallazgos tomográficos como el “gold estándar” para el diagnóstico de COVID-19, en un estudio de casos sospechosos, solo el 48% de las muestras de hisopados nasales y orofaríngeos fueron clasificados como “muy probables” y el 33% como “probables”. En consecuencia, un solo hisopado de vía aérea superior negativo, no descarta la infección por SARS-CoV-2 y el muestreo repetido de múltiples sitios, incluyendo la vía aérea inferior aumentará el rendimiento diagnóstico. • Dado que la coinfección con otros patógenos virales se ha observado, una prueba positiva para otro virus respiratorio no descarta la infección por COVID-19 y no debe retrasar la realización de la prueba si existe una alta sospecha de COVID-19. • Dada la alta especificidad de la RT-PCR, un solo hisopo positivo confirma el diagnóstico de	Marzo de 2020	Calidad general 7/7	(4)

		COVID-19 y es suficiente para desencadenar las precauciones de control de infecciones y el tratamiento apropiado del paciente • Las muestras del tracto respiratorio inferior se consideran que tienen un mayor rendimiento diagnóstico que las muestras tomadas de vías respiratorias superiores en pacientes con neumonía, y es consistente con lo observado para el SARS, por lo tanto, siempre que sea posible, deberían obtenerse para el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2. • RECOMENDACIONES: Para adultos intubados y ventilados mecánicamente con sospecha de COVID-19 se sugiere para el diagnóstico obtener muestras del tracto respiratorio inferior en vez del tracto respiratorio superior. *Recomendación débil, evidencia de baja calidad.* • Con respecto a las muestras de las vías respiratorias inferiores, se sugiere obtener aspirados endotraqueales en vez de lavado bronquial o broncoalveolar. *Recomendación débil, evidencia de baja calidad.*			
Guía provisional	Proporcionar una orientación provisional a los laboratorios y partes interesadas en las pruebas de laboratorio para identificar pacientes con COVID-19.	<u>Principios de pruebas de laboratorio para casos sospechosos</u>: • La prueba recomendada para evaluar los casos sospechosos es la RT-PCR que implementa la detección del virus con pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT). • La decisión de realizar la prueba debe basarse en la clínica y los factores epidemiológicos de cada paciente que aumentan la probabilidad de infección. • Realizar pruebas de PCR en contactos asintomáticos o levemente sintomáticos pueden considerarse en la evaluación de individuos que han tenido contacto con un caso COVID-19, pero los protocolos de detección deben adaptarse a la situación local. • La recolección rápida y el muestreo adecuado de pacientes que cumplen con la definición de caso sospechoso es una prioridad para el manejo clínico y el control de brotes y debe guiarse por un experto en laboratorio. • Todos los pacientes que cumplen con la definición de caso sospechoso deben analizarse para detectar el virus SARS-CoV-2 independientemente de si se encuentra otro patógeno respiratorio. Sin embargo, los pacientes deben ser evaluados para otros patógenos respiratorios si la clínica lo sugiere. • La realización de otras pruebas de laboratorio no deben retrasar las pruebas para COVID-19 • Un estudio temprano en Wuhan, demostró que el período promedio de incubación para el virus SARS-CoV-2 fue de 5.2 días entre 425 casos, con una amplia variación entre los individuos. • Los patrones de eliminación de virus aún no se entienden bien y se necesitan más investigaciones para comprender mejor el tiempo, la compartimentación y la cantidad de desprendimiento viral para informar una muestra con óptima recolección. • Aunque las muestras respiratorias tienen el mayor rendimiento, el virus se puede detectar en otras muestras, incluyendo heces y sangre. <u>Recolección y envío de muestras:</u> • Debe asegurarse el funcionamiento de los procedimientos operativos estándar y que el personal está capacitado para realizar una adecuada recolección, almacenamiento, empaque y transporte de la muestra. Todas las muestras de laboratorio deben considerarse como potencialmente infecciosas. Todos los trabajadores de la salud que recolectan muestras deben adherirse rigurosamente a las pautas de prevención y control de infecciones. <u>Muestras a recoger</u>: Como mínimo, se debe recolectar material respiratorio: • Muestras de las vías respiratorias superiores: hisopado nasofaríngeo y orofaríngeo o lavado en	19 de marzo de 2020	Calidad general 6/7	(2)

		pacientes ambulatorios y / o muestras de las vías respiratorias inferiores: esputo y / o aspirado endotraqueal o lavado broncoalveolar en pacientes con enfermedad más grave teniendo en cuenta el alto riesgo de aerosolización. En caso de pacientes fallecidos, puede considerarse el tejido pulmonar. Empaque y envío de muestras clínicas: • Después de recolectadas las muestras, deben llegar al laboratorio tan pronto como sea posible. El manejo correcto durante el transporte es esencial. Si las muestras pueden ser entregadas al laboratorio de manera puntual, estas deben ser almacenadas y enviadas a una temperatura entre 2-8 °C. Pero si es probable que hayan retrasos en la llegada de las muestras, estas deben ser congeladas hasta -20°C o idealmente -70 °C evitando la congelación y descongelación repetida. Falsos negativos: • Uno o más resultados negativos no descartan la posibilidad de Infección por SARS-CoV-2. Los factores que podrían conducir a un falso negativo son: mala calidad de la muestra, que contiene poco material del paciente, que la muestra se recogió muy tarde o muy temprano en el estadio de la infección, la muestra no fue manipulada y enviada apropiadamente y razones técnicas inherentes a la prueba, como mutación del virus o inhibición de la PCR. • Si un paciente tiene un resultado negativo pero tiene un alto índice de sospecha de COVID-19, si se recolectaron muestras del tracto respiratorio superior, podrían tomarse muestras adicionales, incluso de vías respiratorias inferiores si es posible. Pruebas serológicas: • Los estudios serológicos pueden ayudar a la investigación de un brote y a la evaluación retrospectiva de la tasa de ataque o a la extensión del brote. En casos donde las pruebas moleculares son negativas y hay un fuerte vínculo epidemiológico con COVID-19, las muestras de suero pareadas (fase aguda y convaleciente) podría apoyar el diagnóstico. • La reactividad cruzada con otros coronavirus puede ser un desafío, pero las pruebas serológicas comerciales y no comerciales apenas están en desarrollo. Secuenciación viral • Además de proporcionar la confirmación de la presencia del virus, la secuenciación regular de un porcentaje de muestras de casos clínicos pueden ser útiles para controlar las mutaciones del genoma viral y que pueden afectar el desempeño de las pruebas diagnósticas. Cultivo viral • El aislamiento del virus no se recomienda como procedimiento diagnóstico de rutina.			

**El AGREE GRS consta de 4 dominios que se puntúan de 1 a 7, siendo 1 la más baja calidad y 7 la más alta: 1) Evalúa la calidad de la metodología con la cual se desarrolló de la guía; 2) Evalúa la calidad con la que se presenta la guía; 3) Evalúa la integridad del reporte en la guía; 4) Evalúa la calidad de las recomendaciones de la guía. Finalmente asigna una calificación global en la misma escala de puntuación para la calidad total de la guía y además pregunta también en una escala de 1 (Muy en desacuerdo) a 7 (muy de acuerdo) si recomendaría el uso de la guía en la práctica clínica y si haría uso de ella en mi práctica profesional.*

Anexo 3. Resumen de los hallazgos de estudios observacionales

Objetivo del estudio	País Año	Características del estudio	Descripción de la población	Aspectos claves de la prueba aplicada	Hallazgos clave del estudio	Evaluación de la calidad con Joanna Briggs*	Ref.
Describir la cinética temporal de varios anticuerpos producidos contra el SARS-CoV-2 y evaluar el potencial de las pruebas de anticuerpos para diagnosticar COVID-19	China 2020	Corte transversal	208 muestras plasmáticas de 82 casos confirmados de COVID-19 por PCR y 58 casos probables (PCR negativa pero clínica, imágenes y nexo epidemiológico sugestivos) provenientes de 2 cohortes: una de 101 pacientes de Wuhan y otra de 39 pacientes de Beijing.	Detección de anticuerpos IgA, IgM e IgG contra el SARS-CoV-2 por un protocolo de ELISA indirecto Todas las muestras fueron tomadas entre el día 1 y 39 del inicio de la enfermedad.	El 85,4% y el 92,7% de las muestras tomadas entre el 1 y 7 día, fueron positivas para IgM e IgA con una mediana de 5 días, con un aumento significativo para IgM entre el día 8 y 14. El IgG fue positivo en el 77,9% de las muestras con una mediana de 14 días con un aumento de títulos entre los días 15 y 21. La tasa de PCR positiva fue >90% entre el 1 y 3 día y cayó <80% al 6 día y <50% después de los 14 días. La tasa de detección es del 51,9% solo con PCR y aumenta al 98,6% cuando se aplica IgM a los pacientes con PCR negativa. Se demostró reacción cruzada con el SARS-CoV que produjo la epidemia del 2002.	Riesgo **MODERADO** de sesgos** Calidad global **REGULAR****	(6)
Determinar la carga viral de SARS-CoV-2 en muestras de saliva obtenidas de la orofaringe posterior de pacientes con COVID-19 y la respuesta de anticuerpos en suero	China 2020	Cohorte prospectivo	173 muestras respiratorias y 108 muestras plasmáticas de 23 pacientes con COVID-19, 43% en estadio severo. Mediana de 62 años.	Carga viral. Determinación de anticuerpos por EIA: IgM e IgG con 2 blancos: NP (nucleoproteína) y RBD (dominio de unión al receptor)	En el 13% de los pacientes no se detectó ARN en saliva. La carga viral más alta se encontró a la semana de iniciados los síntomas y declinó gradualmente, incluso en el 33% de los pacientes se detectó a los 20 días del inicio de síntomas sin relacionarse con la gravedad de la enfermedad. Los pacientes más graves tuvieron cargas virales más altas. Entre el 88 – 100% de los pacientes tuvieron anticuerpos positivos a los 14 días de iniciados los síntomas, por lo que la recolección de las muestras de suero en la fase de convalecencia serían de mayor utilidad. El diagnóstico serológico es importante para los pacientes que consulten tarde o que tengan cargas virales por debajo del límite de detección de la RT-PCR. Las cantidades séricas de IgG contra SARS-CoV-2 pueden aumentar al mismo tiempo o antes que las de IgM. Los niveles de anticuerpos séricos no se correlacionan con la clínica. Los pacientes fallecidos desarrollaron respuestas de anticuerpos más rápidas que los pacientes recuperados y posteriormente inmunidad reducida de células B con baja capacidad de neutralización. La orofaringe posterior es el punto de unión de las secreciones procedentes de la parte posterior de la nasofaringe y las glándulas salivales y las secreciones respiratorias barridas del árbol traqueo-bronquial, por lo que las pruebas de saliva podrían mostrar desprendimiento viral tanto de glándulas salivales como de tracto respiratorio superior e inferior y tiene mayor aceptabilidad del paciente en la toma de la muestra	Riesgo **MODERADO** de sesgos** Calidad global **REGULAR****	(7)

Describir los problemas de estabilidad de la RT-PCR en pacientes hospitalizados por COVID-19	China 2020	Estudio de pruebas diagnósticas	610 pacientes hospitalizados por COVID-19 con diagnóstico clínico e imaginológico con una mediana de 52,7 años. El 56,1% de los pacientes críticamente enfermos.	RT-PCR de muestras tomadas por hisopados faríngeos antes de la admisión hospitalaria, en caso de resultados negativos o dudosos, la prueba se repitió a los 2 días y en caso de resultados positivos la prueba se repitió al desaparecer lo síntomas.	El 39,5% de los pacientes tuvieron alguna RT-PCR positiva, siendo el 27,5% detectada en la primera medición y el 12,5% en las mediciones posteriores. Hubo pacientes en los que la 3, 4 o 5 medición fue positiva. En 17 pacientes, la RT-PCR después de negativizarse se volvió positiva después de la desaparición de los síntomas. En este estudio se encontró una alta tasa de falsos negativos para el SARS-CoV-2 utilizando la RT-PCR en pacientes hospitalizados, además se encontró una tendencia fluctunte que puede ser explicado por cantidad de material viral insuficiente o transporte inadecuado de las muestras, por esto, la RT-PCR no debe considerarse como el único indicador para el diagnóstico, tratamiento, aislamiento, recuperación o alta de los pacientes hospitalizados con diagnóstico clínico de COVID-19.	Riesgo **MODERADO** de sesgos** Calidad global **REGULAR****	(8)
Comparar RT-PCR y ddPCR para el diagnóstico de COVID-19 y explorar los cambios en la carga viral en diferentes muestras de tejido durante la progresión de la enfermedad.	China 2020	Corte transversal	323 muestras de 76 pacientes confirmados para COVID-19. Se recogieron hisopados nasales y de garganta, además esputo, sangre y orina. Mediana de 40 años. El 22,4% de los pacientes clasificados como severos.	ddPCR (droplet digital PCR) y RT-PCR fueron aplicados a todas las muestras.	95 muestras fueron positivas para COVID-19 con ambos métodos (ddPR y RT-PCR), 67 muestras fueron positivas para RT-PCR con un solo gen y de estas ddPCR detectó 41. De las 161 muestras negativas con RT-PCR, ddPCR detectó 4 con baja carga viral. Las muestras positivas para ddPCR provenían de esputo, garganta y nariz, mientas que las muestras de sangre y orina todas fueron negativas. La tasa positiva de muestras de esputo fue significativamente mayor que la de los hisopos de garganta y nariz, mostrando que las muestras de esputo pueden reflejar mejor el nivel de replicación del virus in vivo. La carga viral en las etapas temprana y progresiva fue significativamente mayor que en la etapa de recuperación. La alta tasa de replicación viral puede indicar el progreso de la enfermedad. ddPCR puede desempeñar un papel importante en la evaluación de la eficacia de los medicamentos antivirales mediante la detección dinámica de la carga viral.	Riesgo **MODERADO** de sesgos** Calidad global **BUENA****	(9)
Investigar la dinámica de los anticuerpos totales, IgM e IgG contra el SARS-CoV-2.	China 2020	Corte transversal	535 muestras de 173 pacientes hospitalizados por COVID-19 confirmado por RT-PCR. Mediana de 48 años. 18,5% en condición crítica.	Detección de anticuerpos totales, IgM e IgG contra el SARS-CoV-2 por un protocolo de ELISA. Todas las muestras fueron tomadas entre el día 1 y 39 del inicio de la enfermedad.	El 93,1%, 82,7% y el 64,7% de los pacientes tuvo conversión serológica para anticuerpos totales, IgM e IgG con una mediana de 11, 12 y 14 días respectivamente. El 38% de los pacientes tenían anticuerpos los primeros 7 días en comparación con el 90% al día 12 del inicio de los síntomas. La sensibilidad de los anticuerpos entre el día 8 y 14 fue del 89,6% (Ac totales), 73,3 (IgM) y 54,1% (IgG) en comparación con el 54% de la detección de ARN. Entre los días 15-39 la sensibilidad fue del 100% (Ac totales), 94,3% (IgM) y 79,8% (IgG) en comparación con el 45,5% de la detección de ARN. Pacientes con ARN indetectable en muestras del tracto respiratorio recogidas durante los días 1-3, 4-7, 8-14 y 15-39 desde el inicio de síntomas, tuvieron Ac totales en el 28.6%, 53.6%, 98.2% y 100% respectivamente. El uso combinado de PCR y anticuerpos mejoró la sensibilidad del diagnóstico en diferentes fases de la enfermedad incluso en la primera semana del inicio de síntomas. Títulos altos de anticuerpos totales se asociaron con una peor clasificación clínica. Los anticuerpos totales son más sensibles que IgM e IgG para detectar la	Riesgo **MODERADO** de sesgos** Calidad global **BUENA****	(10)

					infección por SARS-CoV-2. Por lo tanto, la prueba de anticuerpos podría desempeñar papeles importantes en pacientes sospechosos en la visita inicial o pacientes diagnosticados clínicamente que no han sido confirmados por RT-PCR y en pacientes sanos en contacto estrecho con pacientes COVID-19.		
Construir un procedimiento de diagnóstico para la neumonía por COVID-19 (procedimiento Xiangya) y evaluar su precisión	China 2020	Estudio de pruebas diagnósticas	382 pacientes con sospecha de COVID-19 con edad promedio de 35 años.	RT-PCR de hisopados faríngeos y TAC de tórax a todos los pacientes.	El 7,9% de los pacientes fue positivo para COVID-9 por RT-PCR y el 11,3% por TAC de tórax. La sensibilidad y especificidad de ambas pruebas combinadas para el diagnóstico de COVID-19 fue del 95% y 70% respectivamente. El proceso de Xiangya incluyó resultado positivo de RT-PCR, antecedentes epidemiológicos, fiebre, linfopenia y resultados positivos de TAC de tórax con lo que lograron aumentar la sensibilidad, disminuir la especificidad y la precisión y aumentaron la tasa de falsos positivos.	Riesgo **MODERADO** de sesgos** Calidad global **REGULAR****	(11)
Evaluar la dinámica y el rol de los anticuerpos IgM e IgG en la neumonía por COVID-19	China 2020	Estudio retrospectivo de casos y controles 1:3	116 pacientes hospitalizados con neumonía por COVID-19 con RT-PCR positiva. 15 fallecieron. Mediana de 61 años.	Detección de anticuerpos IgM e IgG contra el SARS-CoV-2 por quimioluminiscencia.	Los niveles de IgM alcanzaron su punto máximo en la cuarta semana después del inicio de los síntomas, mientras que los niveles de IgG aumentaron durante 8 semanas. Los niveles séricos de IgM fueron más altos en los pacientes fallecidos, pero no los de IgG. Los niveles de IgM se correlacionaron negativamente con el resultado clínico, con el recuento de eosinófilos y con los niveles de albúmina. En el estudio de casos y controles emparejado por edad, la IgM en suero fue mayor en los pacientes fallecidos.	Riesgo **MODERADO** de sesgos** Calidad global **REGULAR****	(12)
Desarrollar una prueba fácil de usar, sensible y precisa para identificar rápidamente los pacientes infectados con SARS-CoV-2	China 2020	Estudio de pruebas diagnósticas	525 muestras de pacientes de 8 hospitales y laboratorios de testeo de 6 provincias de China.	Detección de anticuerpos IgM e IgG simultáneamente por medio de inmunoensayo de flujo lateral (LFIA) en muestras sanguíneas. RT-PCR en muestras del tracto respiratorio (hisopado faríngeo y esputo) para confirmar el diagnóstico.	397 pacientes tuvieron RT-PCR positiva y de estos 352 fueron positivos para la prueba en estudio, demostrando una sensibilidad del 88,6%. La especificidad fue del 90,63%. La prueba en estudio se realizó entre el día 8 y 33 del inicio de los síntomas. En comparación con la RT-PCR, este examen se realiza en 15 minutos y solo requiere mínimo entrenamiento. Se puede realizar junto a la cama, en cualquier laboratorio, aeropuertos o estaciones de ferrocarril. Es más conveniente usar sangre de punción digital o sangre de talón en lugar de sangre de vena para la detección por fuera del ámbito hospitalario. Además, podría aplicarse en la detección de portadores asintomáticos, diagnóstico temprano (IgM) y monitoreo del tratamiento. La infección por SARS-CoV-2 comienza en los pulmones, no en el tracto respiratorio superior, por lo que el muestreo durante la etapa temprana de infección con hisopado faríngeo o esputo puede no detectar el virus. Esta es una posible explicación para los altos falsos negativos en la PCR. Se espera que este efecto, no tenga repercusiones con esta prueba rápida.	Riesgo **MODERADO** de sesgos** Calidad global **REGULAR****	(13)

Investigar el valor diagnóstico y la consistencia de la TC de tórax en comparación con RT-PCR para el diagnóstico de COVID-19.	China 2020	Estudio de pruebas diagnósticas	1014 pacientes con sospecha de COVID-19. Promedio de edad de 51 años.	RT-PCR del ensayo TaqMan one-step cada 3 días, paciente confirmado con cualquier RT-PCR positiva. TAC de tórax revisadas por 2 radiólogos independientes ciegos para la RT-PCR	59% y 88% de los pacientes tuvieron RT-PCR y TAC de tórax positivos respectivamente. La sensibilidad de la TAC de tórax basado en RT-PCR fue del 97%. En pacientes con RT-PCR negativa, el 48% tuvieron alta probabilidad de COVID-19 por TAC de tórax y el 33% como caso probable. El 4% de los pacientes con RT-PCR positiva no tuvieron hallazgos en la TAC de tórax. El 42% de los pacientes mejoraron en el seguimiento de las tomografías antes de que los resultados de RT-PCR se tornaran negativos. El intervalo de tiempo para la conversión negativa de la RT-PCR fue de 6.9 días con un rango de 4 a 15 días. Dado la baja tasa de resultados positivos de la RT-PCR, esos "falsos positivos" detectados por TAC de tórax podrían ser "verdaderos positivos" dado que la RT-PCR es un gold estándar imperfecto, por lo que en pacientes con RT-PCR negativo, una combinación de historia clínica, epidemiológica, cambios imaginológicos y seguimiento pueden ser usados para identificar con alta sensibilidad los pacientes COVID-19.	Riesgo **MODERADO** de sesgos** Calidad global **REGULAR****	(14)

**Herramienta del instituto Joanna Briggs para la valoración de la calidad en estudios observacionales (cohorte, casos y controles, cross-sectional, pruebas diagnósticas, series de casos)*
***La calidad global habla de la rigurosidad con la que se realizaron los estudios de cohorte, de corte transversal y de casos y controles, sin embargo, por el tipo de estudios, siempre se considera que tienen un riesgo de sesgos que inicia desde moderado.*

Anexo 4. Resumen de las características de desempeño de las pruebas de laboratorio aprobadas por el INVIMA para el diagnóstico de COVID-19

Tipo	Fabricante/Test	Sens. Analítica	Esp. Analítica	Pruebas Cruzadas	Ev. Clínica	PPA	NPA	FDA	# Muestras	Características de las Muestras	Toma de la muestra	Ref.
RT-PCR	Roche Molecular Systems, Inc. / cobas SARS-CoV-2	SI	SI	SI	SI	100% (92,9- 100)	100% (96,3 – 100)	SI	150	Muestras clínicas y artificiales de ptes con signos y síntomas de infección de vías respiratorias superiores	Nasofaríngeo, orofaríngeo	(15)
RT-PCR	Qiagen / ARTUS SARS RG RT-PCR KIT	SI	SI	NO	NO	Sin información	Sin información	NO	Sin información	Sin información	Esputo	(16)
RT-PCR	Altona Diagnostics / SARS-COV-2 REAL TIME PCR DETECTION KIT*	N/E	N/E	N/E	N/E	Sin información	Sin información	NO	Sin información	Sin información	ARN extraído de alguna muestra	(24)
RT-PCR	Certest biotec / VIASURE SARS-COV-2 S GENE REAL TIME PCR DETECTION KIT	SI	SI	SI	SI	100%	100%	NO	100	Pacientes sintomáticos con sospecha de COVID-19	Muestras de vías resp. superiores e inferiores	(25)
Anticuerpos IgM e IgG	Cellex inc. / SARS-COV-2 IGM/IGG ANTIBODY RAPID TEST	NO	NO	SI	SI	E 93,75% (88 - 97)	S 96,4% (92 - 97)	SI	378	Ptes ambulatorios, hospitalarios, con síntomas leves, moderados y severos.	Sin información	(26)
Anticuerpos IgM e IgG	Ameda labordiagnostik GMBH. / AMP RAPID TEST SARS- COV-2 IGG/IGM	N/E	N/E	N/E	N/E	Sin información	Sin información	NO	Sin información	Sin información	Sin información	(27)
RT-PCR	Osang healthcare co, Ltd. / GeneFinder COVID-19 Plus RealAmp Kit	SI	SI	SI	NO	Sin información	Sin información	NO	Sin información	Sin información	Muestras de vías resp. superiores e inferiores	(28)
RT-PCR	Biofire defense, LLC. / BIOFIRE COVID-19 TEST	SI	SI	SI	SI	100% (88-100)	100% (94,5-100)	SI	99	Muestras clínicas y artificiales	Sin información	(29)
Anticuerpos IgM e IgG	Linear Chemical, S.L.U /COVID-19 IGG/ IGM cassette	N/E	N/E	N/E	N/E	Sin información	Sin información	NO	Sin información	Sin información	Sin información	(31)
Anticuerpos IgM e IgG	Guangzhou Wondfo Biotech Co. LTD / Wondfo SARS-CoV-2 Antibody Test(Lateral Flow Method)	N/E	N/E	N/E	SI	S 86,43% (82 – 89,5)	E 99,57% (97 – 99,9)	NO	596	Sin información	Punción digital, sangre venosa, plasma y suero	(17)
Anticuerpos IgM e IgG	CTK biotech inc / Ad-bio coronavirus rapid test	N/E	N/E	N/E	SI	S 96,9%	E 99,4%	NO	N/E	Sin información	Sangre, plasma y suero	(18)
Anticuerpos IgM e IgG	Dynamiker biotechnology (Tianjin) co. LTD / 2019-NCoV IgG/IgM rapid test	N/E	N/E	N/E	N/E	>92%	N/E	NO	N/E	Sin información	Sin información	(19)

RT-PCR	Dynamiker biotechnology (Tianjin) co. LTD / Novel coronavirus (2019-nCoV) RT-PCR kit	N/E	N/E	N/E	N/E	N/E	N/E	NO	N/E	Sin información	Tracto respiratorio sup e inferior, hisopado conjuntival, material fecal, suero y plasma	(20)
RT-PCR	Seegene inc. / Allpex 2019-nCoV Assay	SI	SI	SI	SI	100% (92,7 – 100)	94% (87 – 97,7)	NO	300	Pacientes con sospecha de COVID-19	Tracto respiratorio superior e inferior	(21)
Anticuerpos IgM e IgG	SD Biosensor, inc./ Standar Q COVID-19 IgM/IgG duo	N/E	N/E	SI	SI	S 81.8% (<7 dias) – S 95,7% (>10 días)	E 96.7% (<7 días) – S 96,7% (>10 días)	NO	63	33 pacientes confirmados para COVID-19 por RT-PCR y 30 pacientes sanos	Sangre capilar, sangre venosa, plasma	(22)
RT-PCR	SD Biosensor, inc./ Standar M nCoV real-time detection kit	N/E	N/E	N/E	N/E	N/E	N/E	NO	N/E	Sin información	Esputo, hisopado nasofaríngeo y orofaríngeo	(23)
RT-PCR	Abbott Molecular / Abbott RealTime SARS-CoV-2 assay**	SI	SI	SI	SI	100% (94-100)	100% (88-100)	SI	95	Sin información	Nasal, orofaríngeo, nasofaríngeo	(30)

PPA (Porcentaje de acuerdo positivo), NPA (Porcentaje de acuerdo negativo) con intervalos de confianza al 95% y alfa de 0,05. FDA (Aprobación para uso de emergencia de la FDA). Pte (paciente). Resp. (respiratorias). S (Sensibilidad). E (Especificidad).* Aprobado solo para uso en investigación. **(no aprobado por INVIMA pero en proceso de ingresar al país).

Anexo 5. Estrategias de realización de pruebas diagnósticas en algunos países y número de pruebas realizadas (11 de abril 2020)

País	Estrategia*	Casos por cada MH**	Muertes por cada MH**	Pruebas totales**	Pruebas por cada MH**
Alemania	Las personas con infección respiratoria (tos, secreción nasal, dolor de garganta) pueden solicitar la prueba de COVID-19 si se aplican las siguientes condiciones: 1) contacto con un paciente COVID-19 confirmado por laboratorio durante las últimas dos semanas; 2) condición preexistente o la infección respiratoria empeora (desarrollar fiebre alta, tos, etc.); 3) contacto con personas consideradas vulnerables durante el trabajo (ej. en hospitales o cuidado de ancianos).	1.491	33	1.317.887	15.730
Canadá	En Ontario se realizan pruebas a: 1) pacientes hospitalizados y residentes que viven en hogares de cuidado a largo plazo y que tengan síntomas de COVID-19; 2) trabajadores de la salud / cuidadores / proveedores de atención en esos entornos si desarrollan algún síntoma compatible con COVID-19; 3) en comunidades remotas / aisladas / rurales / indígenas las pruebas deben ofrecerse a las personas que experimentan uno de los siguientes síntomas: Fiebre (temperatura de 37.8 ° C o más); o cualquier síntoma de enfermedad respiratoria aguda nuevo que empeore (ej. tos, falta de aliento, dolor de garganta, secreción nasal o estornudos, congestión nasal, ronquera, dificultad para tragar, nuevos trastornos olfativos o del gusto, náuseas / vómitos, diarrea, dolor abdominal); o evidencia clínica o radiológica de neumonía.	618	17	401.552	10.639
Colombia	Se realiza la prueba en los siguientes casos: 1) pacientes con infección respiratoria aguda grave que requieren hospitalización. 2) pacientes con infección respiratoria aguda que no requiere hospitalización y cumpla una de las siguientes condiciones: • Historial de viaje a áreas con circulación de casos de enfermedad por nuevo coronavirus 2019 (COVID-19) en los 14 días anteriores al inicio de los síntomas. • Trabajador de la salud u otro personal del ámbito hospitalario que haya tenido contacto estrecho con caso confirmado o probable para enfermedad por nuevo coronavirus (COVID19). • Antecedentes de contacto estrecho en los últimos 14 días con un caso confirmado con infección respiratoria aguda grave asociada al nuevo coronavirus 2019 (COVID-19).	49	2	37.593	739
España	Las pruebas de laboratorio son obligatorias en dos situaciones: 1) Un paciente que presenta signos clínicos de infección respiratoria aguda que está hospitalizado o se encuentra con criterios de ingreso hospitalario; y 2) un paciente que presenta signos clínicos de infecciones respiratorias agudas de cualquier gravedad que pertenece al personal de salud y asistencia social o para cualquier otro servicio esencial (por ejemplo, policía, fuerzas militares). Además, se pueden considerar pruebas de laboratorio para pacientes vulnerables con signos clínicos de infección respiratoria aguda independientemente de la gravedad de su afección, y justo después de una evaluación clínica individualizada.	3.487	355	355.000	7.593
Francia	Las pruebas hacen en individuos con síntomas relacionados con Covid-19 y que además tengan una de las siguientes características: signos de gravedad, profesionales de la salud o individuos frágiles y en riesgo, pacientes hospitalizados, mujeres embarazadas y donantes de órganos.	1.986	212	333.807	5.114

Italia	El Servicio Nacional de Salud realiza pruebas en sujetos sintomáticos que han estado en contacto con pacientes positivos que llegan de áreas con transmisión local en curso o que están hospitalizados. Además, las regiones tienen sus propios criterios: Piamonte: El 26 de marzo, se anunció un aumento exitoso en la capacidad de evaluación regional que dará prioridad a 55,000 trabajadores de la salud y a todos los servicios de salud de primera línea, trabajadores, incluso si son asintomáticos. Lombardía: Pacientes hospitalizados y personas que presentan solo una síntoma y autorizado por su médico de cabecera. Véneto: Prioridad de prueba se está dando a profesionales de la salud, médicos de cabecera, farmacéuticos y personas vulnerables como pacientes de edad avanzada en residencias de ancianos a largo plazo.	2.518	322	963.473	15.935
Noruega	El Instituto Noruego de Salud Pública recomienda que se realicen pruebas para el SARS-CoV-2 en personas con infección aguda del tracto respiratorio con fiebre, tos o dificultades respiratorias, en el siguiente orden de prioridad:1) Pacientes que necesitan hospitalización. 2) Pacientes / residentes en instituciones de salud. 3) Empleados en el servicio de salud con trabajo que los coloca cerca de los pacientes. 4) Personas mayores de 65 años que tienen enfermedades crónicas subyacentes. 5) Personas que han estado en contacto cercano con un caso confirmado de COVID-19.	1.182	22	124.279	22.924
Reino Unido	Los criterios para definir quienes requieren pruebas diagnósticas han cambiado a lo largo de la epidemia. En orden cronológico, los posibles casos se definieron como: • Categoría 1: viajeros asintomáticos que regresan de Wuhan (y luego de la provincia de Hubei) en China, Irán, Daegu o Cheongdo (República de Corea), o el norte de Italia • Categoría 2: Viajeros sintomáticos que regresan de un país posteriormente considerados en riesgo (p. Ej. Singapur, Tailandia, Myanmar, República de Corea, Malasia y, posteriormente, Italia); O • Un contacto de un caso confirmado (no es un caso sospechoso) Y posteriormente como: • Cualquier persona hospitalizada con signos de neumonía con fiebre nueva o tos persistente. • Trabajadores de la salud con síntomas de tos o fiebre.	1.164	145	334.974	4.934

MH (Millón de habitantes)
*Las estrategias fueron tomadas de http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/publichealth/coronavirus/docs/2019_covid_testing_guidance.pdf para Canadá, https://www.fhi.no/en/op/novel-coronavirus-facts-advice/advice-to-health-personnel/test-criteria-for-coronavirus/?term=&h=1 para Noruega y de https://www.covid19healthsystem.org/searchandcompare.aspx para el resto de los países.
**Información tomada de https://www.worldometers.info/coronavirus/#countries

Anexo 6. Estrategias y recursos de búsqueda

Se conformaron líneas de búsqueda muy específicas (acordes con tiempo de una síntesis rápida) para identificar la mejor evidencia disponible relacionada con diagnóstico de COVID-19. Los resultados fueron actualizados con una búsqueda de nuevas publicaciones el 23 de abril.

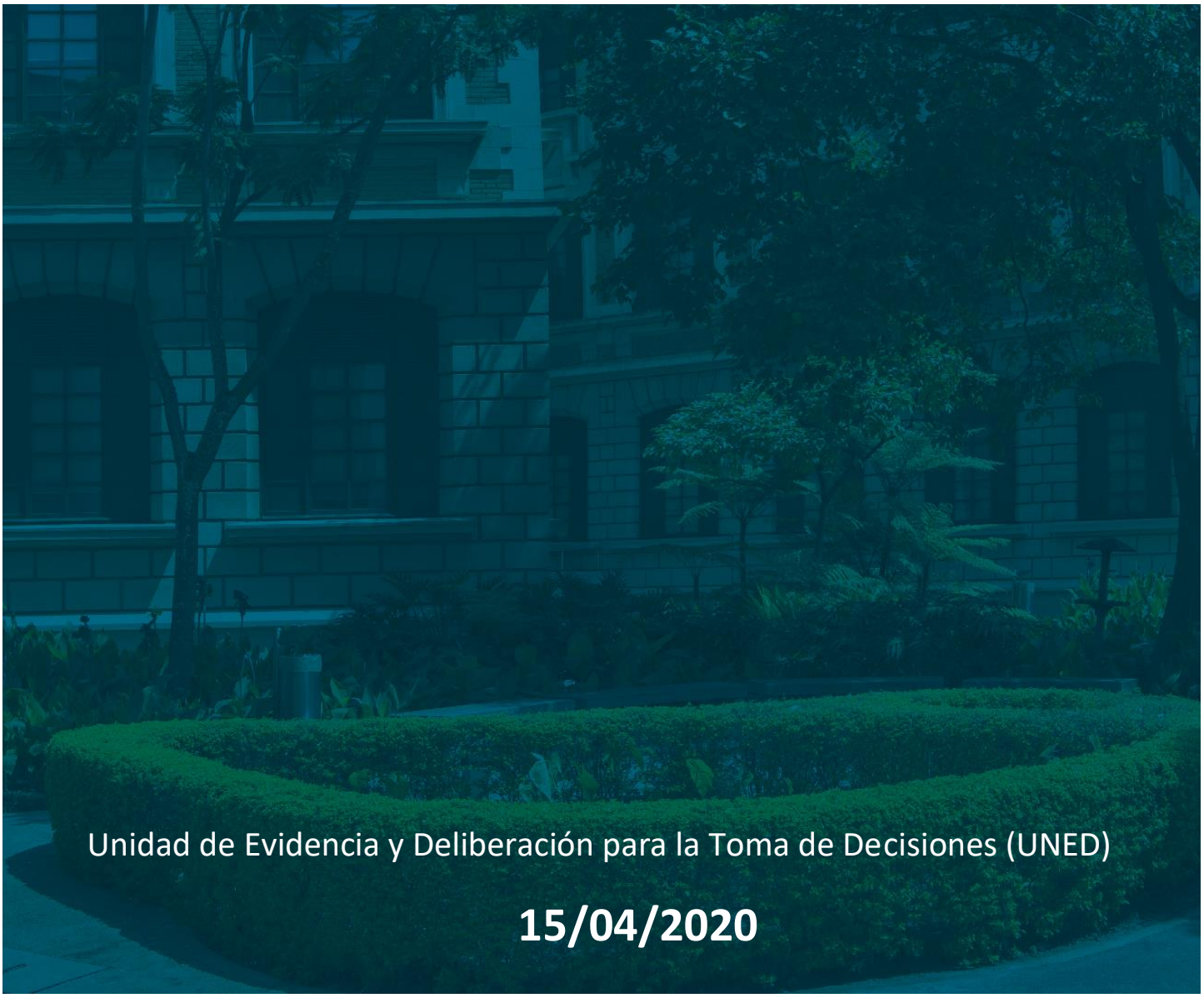
Fuente	Estrategia	Resultados	Fecha de consulta
PubMed	((coronavirus 19[ti] OR covid19[ti] OR covid-19[ti] OR ncov[ti] OR CoV-2[ti] OR CoV2[ti]) AND (diagnos*[tiab] OR test[tiab])) AND systematic[sb]	2 RS	1 ABR 2020
	((coronavirus 19[ti] OR covid19[ti] OR covid-19[ti] OR ncov[ti] OR CoV-2[ti] OR CoV2[ti]) AND (diagnos*[tiab] OR test[tiab]) AND ((serolog*[tiab] OR laboratory[tiab] OR serum[tiab] OR molecular[tiab] OR acid[tiab]) OR (sensitivity[tiab] OR specif*[tiab] OR likelihood[tiab] OR false[tiab] OR negative[tiab] OR probabili*[tiab] OR predicti*[tiab]))	96 Artículos	1 ABR 2020
Embase	(covid19:ti OR ncov:ti OR cov19:ti) AND (diagnos*:tiab) ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)	2	1 ABR 2020

La búsqueda en las bases de datos se complementó con la consulta de las siguientes colecciones especializadas:

BMJ. British Medical Journal https://www.bmj.com/coronavirus
Centre for Evidence-Based Medicine. https://www.cebm.net/oxford-covid-19/
Cochrane Library. https://www.cochranelibrary.com/collections/doi/SC000039/full
Elsevier. https://www.elsevier.com/connect/coronavirus-information-center
Epistemonikos. https://es.epistemonikos.cl/2020/03/17/que-tratamientos-sirven-para-prevenir-o-tratar-el-coronavirus-covid-19/
Evidence Aid. https://www.evidenceaid.org/coronavirus-resources/
JAMA. Journal of American Medical Association. https://jamanetwork.com/journals/jama/pages/coronavirus-alert#clinical-management
The Lancet. https://www.thelancet.com/coronavirus
NEJM. New England Journal of Medicine. https://www.nejm.org/coronavirus?query=main_nav_l
National Library of Medecine portal. https://www.nlm.nih.gov/index.html#Novel_Coronavirus
Springer Nature. SARS-CoV-2 and COVID-19.https://www.springernature.com/gp/researchers/campaigns/coronavirus
Clarivate - Thomson Reuters. Coronavirus (COVID-19) from the Web of Science. https://clarivate.com/coronavirus-resources/
SSRN Social Science Research Network. Elsevier repository for pre-prints. https://www.ssrn.com/index.cfm/en/coronavirus/

UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA

Facultad de Medicina



Unidad de Evidencia y Deliberación para la Toma de Decisiones (UNED)

15/04/2020