



# **PROTOCOLO DE REVISION SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA**

## **EXACTITUD DIAGNOSTICA DE LAS PRUEBAS PARA DETECCIÓN DE LA INFECCIÓN CAUSADA POR SARS-CoV-2.**

**ENERO DE 2020**



El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS, es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores políticas públicas y prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros son el Ministerio de Salud y Protección Social – MinSalud, el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación – Minciencias, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA, el Instituto Nacional de Salud – INS, la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina – ASCOFAME y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas – ACSC.

### **Autores**

Herrera Torres, Ana Milena. Médica y cirujana general. Magíster en epidemiología. Ph.D en patología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Cortes Palacio, Katherinne. Médico, especialista en epidemiología clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Estrada Orozco, Kelly Patricia. Médico, MSc en epidemiología clínica, MSc en biología del comportamiento, PhD en Salud Pública (c). Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

### **Entidad que solicita la evaluación**

La revisión sistemática se realiza por solicitud del Ministerio de Salud y Protección Social, en el marco de la pandemia por SARS-CoV-2. Fondo Nacional de Gestión del Riesgo de Desastres mediante Contrato No. 9677-MECOV19-1009-2020.

### **Conflictos de interés**

Los autores declaran, bajo la metodología establecida por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de este informe.

### **Declaración de independencia editorial**

El desarrollo del estudio, así como sus conclusiones, se realizan de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores.

### **Derechos de autor**

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento son de propiedad del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas. En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y



acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, su modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido de este sin importar su propósito, sin que medie el consentimiento expreso y escrito del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud.

### **Citación**

Herrera AM, Cortes K, Estrada-Orozco K. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS. Exactitud diagnóstica de las pruebas para detección de la infección causada por SARS-CoV-2.

### **Correspondencia**

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS  
Carrera 49 A # 91-91  
Bogotá, D.C., Colombia.  
[www.iets.org.co](http://www.iets.org.co)  
[contacto@iets.org.co](mailto:contacto@iets.org.co)  
2020.



## Tabla de contenido

1.	7
2.	11
2.1.	12
3.	12
4.	12
4.1.	12
4.1.1.	¡Error! Marcador no definido.
4.2.	13
4.3.	13
4.3.1.	13
4.3.2.	14
4.3.3.	14
4.4.	15
4.5.	15
5.	17
6.	19
1.	19



## Abreviaturas y siglas

Abs	Anticuerpos
ARN	Ácido ribonucleico
CDC	Centro de control y prevención de enfermedades (por su nombre en inglés: “center for disease control and prevention”)
CGIA	inmunoensayo de oro coloidal (por su nombre en inglés: “colloidal gold immunoassay”)
CLIA	inmunoensayo quimioluminiscente (por su nombre en inglés: “chemiluminescent immunoassay”)
COVID-19	Enfermedad por coronavirus 2019 (Por su nombre en inglés: “coronavirus disease 2019”)
CRISPR	Repeticiones Palindrómicas Cortas Agrupadas Regularmente Inter-espaciadas (Por su nombre en inglés: “Clustered regularly interspaced short palindromic repeats”)
ELISA	Ensayos inmunoabsorbentes ligados a enzimas (Por su nombre en inglés: “enzyme linked immunosorbent assays”)
FDA	Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (Por su nombre en inglés: “Food and Drug Administration”)
FP	Falso positivo
FN	Falso negativo
IFI	Inmunofluorescencia indirecta
IFL	Inmunoensayo de flujo lateral
IQWiG	Instituto de calidad y eficiencia en salud (Por su nombre en alemán: “Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen”)
ITC	Comparación de tratamiento indirecta (Por su nombre en inglés: “Indirect Treatment Comparison”)
LAMP	Amplificación Isotérmica Mediada por Bucle (Por su nombre en inglés: “loop-mediated isothermal amplification”)
LIPS	Sistema de inmunoprecipitación de luciferasa (Por su nombre en inglés: “luciferase immunoprecipitation system”)
MERS-CoV	Síndrome respiratorio-coronavirus de Oriente Medio
MTC	Comparación de tratamientos múltiples (Por su nombre en inglés: “Mixed Treatment Comparison”)
nAbs	Anticuerpos neutralizantes
NAT	Pruebas de amplificación de ácido nucleico (Por su nombre en inglés: “nucleic acid amplification tests”)
OMS	Organización Mundial de la Salud
PRISMA	Elementos de informes preferidos para revisiones sistemáticas y metaanálisis (Por su nombre en inglés: “Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses”)
RT-PCR	Reacción en Cadena de la Polimerasa con Transcriptasa Inversa



rRT-PCR	Reacción en Cadena de la Polimerasa con Transcriptasa Inversa en Tiempo Real
RVP	Razón de verosimilitud positiva
RVN	Razón de verosimilitud positiva
SARS-CoV	Síndrome respiratorio agudo severo-coronavirus
SARS-CoV-2	Síndrome de dificultad respiratoria aguda severa causada por coronavirus 2 (Por su nombre en inglés: “severe acute respiratory syndrome coronavirus 2”)
VP	Verdadero positivo
VPP	Valor predictivo positivo
VN	Verdadero negativo
VPN	Valor predictivo negativo



## 1. Introducción

### COVID-19

Desde su aparición en diciembre de 2019, el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) ha causado más de 84 millones de infecciones conocidas y más de 1,8 millones de muertes en todo el mundo (1).

A pesar de la baja letalidad de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) (por debajo del 3% con un rango de 2 a 12% en diferentes países) en comparación con el síndrome respiratorio-coronavirus de Oriente Medio (MERS-CoV) (~40%) y el síndrome respiratorio agudo severo-coronavirus (SARS-CoV) (~15%), la tasa de diagnóstico y seguimiento en la comunidad debe aumentarse debido a la prevalencia generalizada y la focalización de muchas personas con enfermedades subyacentes, para evitar más muertes y sus posibles efectos secundarios desconocidos (2,3).

El SARSCoV-2 se transmite a través de las gotículas respiratorias al toser, estornudos, y también contacto directo. Por lo tanto, se propaga rápidamente principalmente entre miembros de la familia, profesionales de la salud y otros contactos cercanos. Los estudios y seguimiento han demostrado que el virus puede ser transmitido fácilmente a individuos sintomáticos o asintomáticos (2,4).

El tiempo entre la infección y la presentación de los síntomas varía de un paciente a otro. El período de incubación del SARS-CoV-2 es de 2 a 14 días según informes recientes del Centro de control y prevención de enfermedades (CDC; por su nombre en inglés) y de 2 a 10 días según la organización mundial de la salud (OMS). Estudios publicados recientemente encontraron que el período de incubación podría ser más largo que el establecido por la OMS y podría extenderse por aproximadamente 24 días (2,4).

Los síntomas clínicos informados son fiebre, tos, fatiga, producción de esputo, dificultad para respirar, dolor de garganta y dolor de cabeza. Algunos de los pacientes también manifiestan síntomas gastrointestinales como diarrea y vómitos. Los ancianos y las personas con enfermedades crónicas desarrollan rápidamente síndrome de dificultad respiratoria aguda, shock séptico y síndrome de coagulación intravascular diseminada, que incluso los lleva a la muerte (2–4).

Es esencial disponer de ensayos que sean rápidos, simples e idealmente con alta sensibilidad y exactitud, permitiendo realizar a gran escala un diagnóstico precoz efectuando el seguimiento del afectado en afán de prevenir la propagación. Las pruebas que están presentes en el mercado deben contar con la aprobación de la conformidad de las autoridades regulatorias para asegurar que cuentan con el régimen necesario. Existen dos tipos principales de pruebas: las pruebas de diagnóstico de detección del Ácido ribonucleico (ARN) viral (moleculares) y las pruebas inmunológicas ya sea de detección de antígenos virales o detección de anticuerpos (serológicas) (5,6).



## Pruebas diagnósticas para infección por SARS-CoV-2

### Pruebas diagnósticas para infección por SARS-CoV-2

Las pruebas para COVID-19 se dividen en dos grandes grupos: pruebas que detectan la presencia del virus SARS-CoV-2 y pruebas que detectan la presencia de anticuerpos contra el SARS-CoV-2. Las pruebas para detectar la presencia de virus suelen utilizar métodos que reconocen y amplifican el ácido nucleico viral del SARS-CoV-2, como la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) o la amplificación isotérmica (LAMP). La prueba del virus del SARS CoV-2 generalmente se realiza en un entorno de laboratorio especializado utilizando muestras respiratorias, como hisopos nasofaríngeos, pero también se han desarrollado pruebas cerca del paciente (3,4,7).

Los inmunoensayos pueden detectar el antígeno viral (pruebas de antígeno) o la respuesta inmune (pruebas de anticuerpos), respectivamente (7). Las pruebas de anticuerpos contra el SARS CoV-2 (también llamadas pruebas serológicas) se realizan en muestras de sangre o suero y se han desarrollado tanto para el análisis en un laboratorio como en un entorno cercano al paciente en el punto de atención (6,7).

Dado que los anticuerpos se producen como parte de la respuesta inmunitaria del cuerpo a la infección, las pruebas serológicas pueden ser útiles para identificar una infección por SARS-CoV-2 en curso, en recuperación (convaleciente) o una infección previa (6,7). Sin embargo, los ensayos de detección de anticuerpos (Abs) tienen inconvenientes para la detección temprana de casos debido a la ausencia de estos en la primera etapa de la enfermedad. Por lo tanto, en esta etapa, la detección de los antígenos virales mediante inmunoensayos puede ser de gran utilidad diagnóstica (7).

### Pruebas para la detección de ARN viral

#### Pruebas moleculares

En las enfermedades infecciosas, los ácidos nucleicos que pertenecen al patógeno se encuentran en muestras clínicas en un número bajo de copias, por lo que se deben utilizar técnicas de amplificación para detectar la presencia de patógenos (7). Las diferentes pruebas de amplificación de ácido nucleico (NAT) viral con el método RT-PCR y LAMP, entre otras, han sido usadas para detectar la presencia del ARN viral (3,7).

Para la realización de estas pruebas, se deben tomar muestras de las regiones nasofaríngea y orofaríngea, esputo y tracto respiratorio inferior de pacientes con sospecha de infección por COVID-19, independientemente del inicio de los síntomas (3,4,7).

Se han descubierto tres regiones conservadas entre los genomas virales relacionados con el SARS-CoV-2: el gen E (gen de la proteína de la envoltura), el gen RdRP (gen de la ARN polimerasa dependiente de ARN) en la región de marco de lectura abierto





ORF1ab, y el gen N (gen de la proteína de la nucleocápside); estas regiones son objeto de las pruebas moleculares disponibles o en desarrollo (3,7).

La LAMP se ha desarrollado como una técnica rápida, precisa, confiable y más económica para amplificar la región objetivo a una temperatura de reacción única en lugar del ciclo térmico requerido en RT-PCR. La ventaja del método LAMP para la RT-PCR es que la cantidad de ADN producido es mucho mayor y un resultado positivo de la prueba se puede ver visualmente sin la necesidad de un paso de análisis adicional. Si bien algunos estudios han reportado que los métodos LAMP presentan más del 97% de sensibilidad en la selección del gen ORF1ab en comparación con la RT-PCR, otros han mostrado que ambos métodos tienen la misma sensibilidad y pueden detectar una muestra diluida 20 veces. También se ha demostrado que la técnica es muy específica, ya que se usan de cuatro a ocho cebadores en el análisis de LAMP para identificar ocho regiones diferentes en el ADN diana (3,4,7).

La prueba de diagnóstico LAMP para COVID-19 es más específica y sensible en comparación con los ensayos convencionales de RT-PCR y no depende de equipos de laboratorio especializados, como un termociclador. Sin embargo, debido a la multiplicidad de cebadores utilizados en este método, optimizar las condiciones de reacción es un gran desafío (3). Por lo tanto, en la actualidad, la RT-PCR sigue siendo el estándar de oro para el diagnóstico molecular del SARS-CoV-2 (3,7).

### **Pruebas inmunológicas**

La sensibilidad de una NAT que se realizará en el período temprano de la enfermedad o en la etapa de recuperación será muy baja y la prueba dará resultados falsos negativos incluso en presencia de infección. En particular, las muestras recolectadas en la etapa tardía de la enfermedad pueden no tener suficiente carga viral y dar lugar a una baja tasa de positivos para RT-PCR (3,5). No obstante, las mismas muestras clínicas también tienen altas cantidades de anticuerpos específicos para el virus. Por lo tanto, detectar los anticuerpos mediante inmunoensayos es un método preferible en esta etapa (2,6).

Para superar todas estas limitaciones de las pruebas moleculares, los inmunoensayos se pueden utilizar como método complementario debido a sus ventajas, como un muestreo y realización comparativamente más fácil, menos requisitos de experiencia técnica y equipo (3,5). Por otro lado, los inmunoensayos también pueden diseñarse no sólo para la detección de anticuerpos sino también para la detección de antígenos como alternativa a la RT-PCR (7).

#### *Detección de anticuerpos*

Hay dos tipos generales de anticuerpos, los anticuerpos neutralizantes (nAbs) y los no neutralizantes (también conocidos como anticuerpos de unión). La neutralización se define como la pérdida de infectividad que ocurre cuando un nAb se une a una partícula viral (5,6).

Las pruebas de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 disponibles comercialmente utilizan diferentes tecnologías para medir cualitativamente clases de inmunoglobulinas



individuales (IgM, IgG o IgA) o anticuerpos totales, pero no diferencian los nAb de los anticuerpos de unión (5). Los anticuerpos IgM dirigidos contra microorganismos se producen típicamente primero después de la infección y se utilizan como medida de una infección reciente. Aproximadamente el 40% de los pacientes producen IgM en su primera semana de infección con el SARS-CoV-2, pero este porcentaje de pacientes aumenta a cerca del 95% en las siguientes dos semanas, es decir, de 12 a 14 días (6).

Los anticuerpos IgG generalmente se desarrollan más tarde después de la IgM y permanecen elevados durante meses o años después de la infección (5). Aunque los anticuerpos IgM pueden detectarse dentro de las dos primeras semanas de síntomas en algunos pacientes, la infección por SARS-CoV-2 parece inusual ya que IgM e IgG aumentan juntas más comúnmente, más de dos semanas después del inicio de los síntomas (5,6).

La IgA secretora es importante para la inmunidad de las mucosas. La IgA también se puede detectar sistémicamente en ciertos tipos de infección, incluido el SARS-CoV-2, pero se sabe comparativamente poco sobre la cinética de la IgA en la sangre. Los componentes del "anticuerpo total" incluyen presumiblemente IgM e IgG y, teóricamente, también otras inmunoglobulinas específicas de antígeno (5,6).

#### *Detección de antígenos virales*

Cuatro proteínas estructurales pertenecen a la familia de los coronavirus: proteínas de pico (S), membrana (M), envoltura (E) y nucleocápside (N). La mayoría de los ensayos serológicos utilizan las proteínas S y N como antígenos, ya que estos son los dos antígenos que mostraron la mayor sensibilidad dentro de los ensayos disponibles comercialmente analizados hasta ahora (6,7).

En la infección por SARS-CoV-2, se induce el desarrollo de IgG contra la proteína N que puede detectarse en suero a partir del día 4 después del inicio de la enfermedad y con la mayoría de los pacientes seroconvertidos el día 14. Sin embargo, al parecer las pruebas de IgG dirigidas al antígeno S son más sensibles que pruebas para el antígeno N. Después del inicio de los síntomas, las IgM e IgG específicas de N y S aumentan de manera constante y pueden usarse para identificar la infección por SARS-CoV-2 (3,5,7).

Estos inmunoensayos se pueden realizar con diversas muestras clínicas debido a su carga variable de antígeno. Si bien se puede usar sangre completa, suero o plasma como muestra para inmunoensayos basados en anticuerpos, las muestras respiratorias superiores o inferiores también se pueden usar para inmunoensayos basados en antígenos. Sin embargo, la obtención de muestras de sangre es más fácil y sin riesgos en comparación con las muestras respiratorias, y por lo tanto la mayoría de los estudios contemplan estos ensayos como pruebas serológicas (5,7).

#### **Pruebas serológicas**

Las plataformas de diagnóstico clínico más comunes utilizadas para el SARS-CoV-2 incluyen dispositivos de inmunoensayos de flujo lateral (IFL), ensayos



inmunoabsorbentes ligados a enzimas (ELISA), inmunoensayos quimioluminiscentes (CLIA) e inmunoensayos cromatográficos con oro coloidal (CGIA) (4–6).

Los IFL generalmente requieren una gota de sangre, suero o plasma, aplicada a una tira reactiva, y los resultados se leen en aproximadamente 15-30 minutos. Estos dispositivos son adecuados para pruebas en el lugar de atención y tienen potencial para implementarse en el campo como parte de grandes estudios de seroprevalencia. Los ELISA vienen en una variedad de formatos diferentes; normalmente, un complejo de antígeno-anticuerpo unido se detecta usando un anticuerpo secundario específico unido a un sustrato que genera una señal colorimétrica o fluorescente (4–6).

Los métodos CLIA son similares al ELISA, pero utilizan sondas químicas que emiten luz en lugar de sustratos enzimáticos. Tanto ELISA como CLIA son métodos de laboratorio clínico adaptables a pruebas de alto rendimiento utilizando suero, plasma o gotas de sangre potencialmente secas (4–6).

Muchas pruebas serológicas diferentes para el SARS-CoV-2 están disponibles comercialmente en un corto período de tiempo. La increíble velocidad de desarrollo ha superado significativamente las evaluaciones rigurosas del rendimiento de las pruebas (5,6).

### **Prueba estándar de referencia**

Actualmente, el ensayo de RT-PCR es el método estándar de oro (referencia) para diagnosticar el SARS-CoV-2. Desafortunadamente, la sensibilidad de la prueba de ARN en el mundo real no es satisfactoria y también se han reportado casos de falsos negativos debido a problemas con la recolección y transporte de muestras, extracción de ARN, inhibidores de enzimas y el método RT-PCR (3,5). De hecho, las pruebas de RT-PCR tienen muchas limitaciones debido a que requieren una gran carga de trabajo, necesitan operadores hábiles para las pruebas y la recolección de muestras, y necesitan instrumentos costosos y lugares de operación especiales (3,5).

La Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) concluyó que un resultado negativo de la prueba de RT-PCR no excluye por completo la infección por SARSCoV-2 y no debería usarse como una única referencia para el diagnóstico (7). Existen estudios que sugieren que el uso combinado de NAT y pruebas serológicas puede mejorar significativamente la sensibilidad diagnóstica, así como la tasa de detección positiva. Si bien los estudios han reportado una sensibilidad que oscila entre el 78,7% y el 100%, se ha informado una tasa de detección positiva del 98,6% utilizando el ensayo de IgM combinado con NAT en comparación con sólo el 51,9% utilizando una única prueba de RT-PCR (5).

## **2. Alcance y objetivos**

Realizar una revisión sistemática de la literatura para recopilar evidencia sobre las características de las pruebas diagnósticas moleculares e inmunológicas disponibles para el SARS-CoV-2, y su rendimiento diagnóstico, incluidos los parámetros de



sensibilidad, especificidad, razón de verosimilitud positiva y negativa, y valor predictivo positivo y negativo, siempre que sea posible.

### 2.1. Objetivo General

El objetivo de esta revisión sistemática es identificar evidencia que pueda usarse para establecer la exactitud diagnóstica de las pruebas moleculares (amplificación de ácido nucleico) e inmunológicas (detección de antígenos virales y anticuerpos) para la detección de infección por el SARS-CoV-2.

### 3. Pregunta de la revisión

¿Cuál es la exactitud diagnóstica de las pruebas diagnósticas (moleculares e inmunológicas) que detectan la presencia del SARS-CoV-2 para informar el diagnóstico de COVID-19?

**Tabla 1. Pregunta de evaluación en estructura PICO**

<b>P</b>	Hombres y mujeres de cualquier edad, ocupación y ubicación geográfica expuestos al SARS-CoV-2 o con sospecha de infección por SARS-CoV-2
<b>I</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Pruebas moleculares de amplificación de ácido nucleico (NAT) para SARS-CoV-2 que identifican el ARN viral</li><li>• Pruebas inmunológicas para medir antígenos virales o anticuerpos (serológicas) contra el virus SARS-CoV-2</li></ul>
<b>C</b>	RT-PCR o RT-PCR más diagnóstico clínico
<b>O</b>	Medidas de exactitud diagnóstica: <ul style="list-style-type: none"><li>• Sensibilidad (S)</li><li>• Especificidad (E)</li><li>• Verdadero positivo (VP)</li><li>• Verdadero negativo (VN)</li><li>• Falso positivo (FP)</li><li>• Falso negativo (FN)</li><li>• Valores predictivos positivos (VPP) y negativo (VPN)</li></ul> Razones de verosimilitud positivos (RVP) y negativos (RVN)

P: Población I: Intervención C: Comparador O: Desenlaces (del inglés "outcome")

### 4. Metodología

#### 4.1. Criterios de elegibilidad y fuentes de evidencia de la literatura

##### Criterios de inclusión

Los estudios serán incluidos en esta revisión sistemática si cumplen los siguientes criterios de elegibilidad:



- Revisiones sistemáticas o metanálisis de evaluación de cualquier método de diagnóstico molecular o serológico
- Dirigido al diagnóstico de SARS-CoV-2 (COVID-19)
- Que usen cualquier muestra biológica humana
- Que informan datos sobre la exactitud de la prueba (sensibilidad, especificidad, valores predictivos, razones de verosimilitud, verdaderos positivos, verdaderos negativos, falsos positivos y falsos negativos)
- Publicados desde el año 2019

En ausencia de estudios secundarios de alta calidad metodológica y bajo riesgo de sesgos, se tendrán en cuenta estudios primarios experimentales y observacionales.

### **Criterios de exclusión**

- Estudios preimpresos que no hayan sido revisados por pares.
- Estudios que contemplen la tomografía computarizada de tórax como medio diagnóstico.
- Estudios para todos los coronavirus (no específicos para COVID-19)
- Estudios publicados en caracteres no romanos

### **4.2. Búsqueda de la información**

Se realizará una búsqueda sistemática de la literatura de acuerdo con lo propuesto por el Manual para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud del IETS (8). Se consultarán las bases de datos electrónicas MEDLINE, Embase, Cochrane y Epistemonikos; adicionalmente se realizará búsqueda de literatura gris a través de Google Académico. Se empleará el lenguaje controlado y términos libres como “rapid test”, “diagnostic tests”, “laboratory tests”, “serology”, “serologic tests”, “molecular diagnosis”, “molecular diagnosis techniques”, “SARS-Cov-2”, “COVID19” con operadores booleanos y truncadores en las estrategias de búsqueda.

- Se accederá a MEDLINE a través de PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>).
- Se accederá a Embase a través de ([www.embase.com](http://www.embase.com))
- Se accederá a la biblioteca de Cochrane a través de ([www.cochranelibrary.com](http://www.cochranelibrary.com)).
- Se accederá a Epistemonikos a través de (<https://www.epistemonikos.org/es>)
- Se accederá a Google Académico a través de (<https://scholar.google.es>)

Las estrategias de búsqueda diseñadas para cada una de las bases de datos se presentarán en el Anexo 1.

### **4.3. Tamización, selección y extracción**

#### **4.3.1. Tamización de estudios**

La tamización de estudios se realizará empleando el software Rayyan®, donde inicialmente se cargarán todos los documentos identificados como resultado de las



búsquedas en las diferentes bases de datos; posteriormente se realizará un proceso de eliminación de duplicados.

La tamización inicial, se hará mediante la lectura de título y resumen y estará a cargo de 2 revisores independientes (AMHT, KCP), los desacuerdos serán resueltos por consenso.

#### **4.3.2. Selección de estudios**

Se incluirán aquellos estudios que cumplan con los criterios de elegibilidad descritos previamente. Para la selección de estudios, se llevará a cabo la recuperación de texto completo de las referencias preseleccionadas en la tamización y se procederá a lectura del texto completo, la cual se realizará de manera independiente por dos revisores (AMHT, KCP). Los desacuerdos serán resueltos por consenso. Los estudios incluidos en la fase de revisión en texto completo serán presentados mediante una lista; de igual manera, los estudios excluidos se presentarán junto con la respectiva justificación de su exclusión. El proceso completo de tamización y selección utilizado se presentará empleando el diagrama de flujo propuesto en la declaración *PRISMA* (40).

#### **4.3.3. Extracción de la información**

Se diseñará un formulario de recopilación de datos en Excel®, para obtener información relevante, de los estudios incluidos. Los datos serán extraídos de forma independiente por dos revisores

Los datos extraídos de cada estudio incluido serán:

- Autor principal y año de publicación
- Lugar de estudio (país).
- Cantidad y diseño de los estudios incluidos
- Tamaño total de la población
- Prevalencia de la condición en cada estudio
- Prevalencia de sintomáticos
- Prevalencia de asintomáticos
- Días a la toma de la muestra desde inicio síntomas
- Tipo de prueba diagnóstica (intervención)
- Punto de corte predefinido en cada estudio
- Marca o casa comercial (cuando esté disponible la información)
- Comparador (prueba de referencia y sus características)
- Tipo de muestra biológica
- Desenlaces medidos
- Sensibilidad
- Especificidad
- Valores predictivos: positivos y negativos
- Razones de verosimilitud positivos y negativos
- verdaderos positivos, falsos positivos, verdaderos negativos, falsos negativos
- Conclusiones
- Limitaciones



#### 4.4. Evaluación de calidad

La evaluación de calidad se llevará a cabo mediante el uso de la herramienta ROBIS (9) para evaluar la calidad metodológica de cada estudio incluido (RSL). La evaluación de las RSL con ITC (Indirect Treatment Comparison, en español comparación de tratamiento indirecta) o MTC (Mixed Treatment Comparison, en español comparación de tratamientos múltiples) se realizará con la herramienta IQWiG (10).

Se hará uso de la estadística kappa para medir el acuerdo entre los revisores, tomando decisiones simples de inclusión / exclusión según las evaluaciones de calidad. Un valor kappa entre 0,60 y 0,74 se considerará un buen acuerdo y 0,75 o más un excelente acuerdo (11).

Cuando dos o más RSL contemplen los mismos estudios primarios, se decidirá incluir aquella con mejor calidad metodológica y fecha de aceptación para publicación más reciente.

Se complementará la evaluación ROBIS e IQWiG con una valoración específica del informe de las revisiones incluidas. Los mismos dos revisores evaluarán el estándar de informes de cada revisión utilizando la lista de verificación PRISMA-DTA (Elementos de informes preferidos para una revisión sistemática y metanálisis de estudios de precisión de pruebas diagnósticas)(12). El PRISMA-DTA consta de 27 ítems, y cada ítem será respondido con "Sí" (cumplimiento total), "Parcial" (cumplimiento parcial) o "No" (incumplimiento). Se atribuirá una puntuación de "1" por cada "Sí", "0,5" punto por cada "Parcial" y "0" por cada "No". El PRISMA-DTA tiene un puntaje máximo de 27. Se considerará que la RSL tiene fallas mayores si la puntuación total es menor de 15, fallas menores si la puntuación total está entre 15,5 y 21, y fallas mínimas si la puntuación total es entre 21,5 y 27.

La certeza de la evidencia se evaluará utilizando el enfoque desarrollado por el GRADE Working Group, que considera cinco criterios (riesgo de sesgo, evidencia indirecta, inconsistencia, imprecisión y sesgo de publicación) para gradar la calidad de la evidencia de los estudios incluidos (13–16). Estas evaluaciones de calidad serán realizadas por dos revisores de forma independiente y en casos de discrepancias se consultará un tercer revisor para resolver los desacuerdos.

#### 4.5. Extracción de datos

Los datos relevantes para esta RSL serán extraídos a partir de los estudios con menor riesgo de sesgo; siempre y cuando la cantidad de evidencia disponible lo permita, se incluirá más de un estudio en términos de comparaciones y desenlaces.

Debido a que probablemente las revisiones utilizarán diferentes enfoques para presentar sus datos, cuando estos datos sean metanalíticos, se extraerán las medidas de resumen, pero también se registrarán los datos individuales informados en cada revisión. Si solo se ofrece un resumen narrativo, se extraerán las conclusiones de los autores sobre la exactitud de la prueba.





Se contemplarán los siguientes subgrupos de análisis: tiempo desde el inicio de los síntomas, subtipos de pruebas tanto moleculares como serológicas, tipo de anticuerpo o antígeno viral detectado (para pruebas serológicas), genes diana para las NAT, y tipos de muestras biológicas usadas.





## 5. Bibliografía

1. Coronavirus Update (Live): 84,472,703 Cases and 1,837,442 Deaths from COVID-19 Virus Pandemic - Worldometer [Internet]. [cited 2021 Jan 2]. Available from: [https://www.worldometers.info/coronavirus/?utm\\_campaign=homeAdvegas1?](https://www.worldometers.info/coronavirus/?utm_campaign=homeAdvegas1?)
2. Saeed H, Osama H, Madney YM, Harb HS, Abdelrahman MA, Ehrhardt C, et al. COVID-19; current situation and recommended interventions. *Int J Clin Pract* [Internet]. 2020 Dec 5;(li):0–3. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.25688>
3. Mohamadian M, Chiti H, Shoghli A, Biglari S, Parsamanesh N, Esmaeilzadeh A. COVID-19; Virology, Biology and Novel Laboratory Diagnosis. *J Gene Med* [Internet]. 2020 Dec 10;0–2. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jgm.3303>
4. Manigandan S, Wu MT, Ponnusamy VK, Raghavendra VB, Pugazhendhi A, Brindhadevi K. A systematic review on recent trends in transmission, diagnosis, prevention and imaging features of COVID-19. *Process Biochem* [Internet]. 2020;98(August):233–40. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.procbio.2020.08.016>
5. Sidiq Z, Hanif M, Dwivedi KK, Chopra KK. Benefits and limitations of serological assays in COVID-19 infection. *Indian J Tuberc* [Internet]. 2020;(xxxx):11–4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2020.07.034>
6. Tantuoyir MM, Rezaei N. Serological Tests for COVID-19: Potential Opportunities. *Cell Biol Int* [Internet]. 2020 Dec 2;cbin.11516. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/cbin.11516>
7. Alpdağtas S, İlhan E, Uysal E, Sengör M, Ustundag CB, Gunduz O. Evaluation of current diagnostic methods for COVID-19. *APL Bioeng*. 2020;4(4):041506.
8. Díaz D, Peña E, Pinzón C. Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. 2018.
9. Whiting P, Savović J, Higgins JPT, Caldwell DM, Reeves BC, Shea B, et al. ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. *J Clin Epidemiol*. 2016;69(2016):225–34.
10. Kiefer C, Sturtz S, Bender R. Indirect Comparisons and Network Meta-Analyses. *Dtsch Arztebl Int*. 2015;112(47):803–8.
11. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. John Wiley & Sons; 2019.
12. McInnes MDF, Moher D, Thoms BD, McGrath TA, Bossuyt PM, Clifford T, et al. Preferred Reporting Items for a Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Test Accuracy Studies. *JAMA* [Internet]. 2018 Jan 23;319(4):388. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2670259>
13. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ* [Internet]. 2009 Dec 4;339(jul21 1):b2700–b2700. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.b2700>
14. Matchar DB. Chapter 1: Introduction to the Methods Guide for Medical Test Reviews. *J Gen Intern Med* [Internet]. 2012 Jun;27(S1):4–10. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11606-011-1798-2>
15. Singh S, Chang SM, Matchar DB, Bass EB. Chapter 7: Grading a Body of Evidence on Diagnostic Tests. *J Gen Intern Med* [Internet]. 2012 Jun;27(S1):47–55. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11606-012-2021-9>



16. Hartmann KE, Matchar DB, Chang S. Chapter 6: Assessing Applicability of Medical Test Studies in Systematic Reviews. J Gen Intern Med [Internet]. 2012 Jun;27(S1):39–46. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11606-011-1961-9>



## 6. Anexos

### 1. Anexo 1. Bitácoras de búsqueda de evidencia en bases de datos electrónicas.

Tipo de búsqueda	Nueva		
Base de datos	EMBASE/MEDLINE (OVID)		
Fecha de búsqueda	17/12/2020		
Rango de fecha de búsqueda	2019-		
Otros límites	Ninguno		
Estrategia de búsqueda (resultados)	#	Búsquedas	Resultados
	1	SARS-CoV-2.sh.	2086
	2	COVID-19. sh	3107
	3	Sars virus.sh	3719
	4	(sars and virus).af	49047
	5	(sars and cov).af	75120
	6	(sars virus OR sars cov AND "2").af	76664
	7	4 OR 5 OR 6	87168
	8	(sars-cov-2 OR covid19 OR severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 OR ncov OR 2019 ncov OR sars cov 2).af	102608
	9	1 OR 2 OR 3 OR	115966
	10	(COVID serological testing OR COVID-19 nucleic acid testing OR COVID-19 testing OR diagnostic tests, routine OR Laboratory proficiency testing OR Self-testing OR Point-of-care testing OR Molecular diagnostic techniques OR Serologic test OR antigen OR Polymerase chain reaction OR Nucleic acids OR Pathology, molecular).sh	736620
	11	((serolog* OR antigen*) AND diagnos*).af	310610
	12	(serolog* AND test*).af	324709
	13	11 OR 12	407112
	14	((molecular OR moleculars) AND test*).af	2127574
	15	((molecular OR moleculars) AND diagnos*).af	1438566
	16	14 OR 15	2789847
	17	((test* or diagnos*) AND nucleic acids).af	192649
	18	10 OR 13 OR 16 OR 17	3730101
	19	(diagnos* OR detect*).af	20272180
	20	9 AND 19	45056
	21	18 AND 20	12757
	22	Systematic review.af	1257713
	23	(meta analysis OR metaanalysis OR meta-analysis).af	1253378
	24	22 OR 23	1863757
	25	21 AND 24	1750
	26	25 limited to 2019-	975

<b>Tipo de búsqueda</b>	Nueva	
-------------------------	-------	--



Base de datos	PubMed (NLM)	
Fecha de búsqueda	17/12/2020	
Rango de fecha de búsqueda	2019-	
Otros límites	Ninguno	
Estrategia de búsqueda (resultados)	#	Búsquedas
	1	"SARS-CoV-2"[MeSH Terms]
	2	"COVID-19"[MeSH Terms]
	3	("sars virus"[MeSH Terms] OR ("sars"[All Fields] AND "virus"[All Fields]) OR "sars virus"[All Fields] OR ("sars"[All Fields] AND "cov"[All Fields]) OR "sars cov"[All Fields]) AND "2"[All Fields]
	4	"sars-cov-2"[All Fields]
	5	"covid19"[All Fields]
	6	"severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[All Fields] OR "ncov"[All Fields] OR "2019 ncov"[All Fields] OR "covid 19"[All Fields] OR "sars cov 2"[All Fields] OR (("coronavirus"[All Fields] OR "cov"[All Fields]) AND 2019/11/01:3000/12/31[Date - Publication])
	7	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6
	8	"COVID-19 Serological Testing"[MeSH Terms] OR "COVID-19 Nucleic Acid Testing"[MeSH Terms] OR "COVID-19 Testing"[MeSH Terms]
	9	"diagnostic tests, routine"[MeSH Terms]
	10	"Laboratory Proficiency Testing"[MeSH Terms] OR "Self-Testing"[MeSH Terms] OR "Point-of-Care Testing"[MeSH Terms]
	11	"Molecular Diagnostic Techniques"[MeSH Terms]
	12	"Serologic Tests"[MeSH Terms]
	13	"polymerase chain reaction"[MeSH Terms]
	14	((("nucleic acids"[MeSH Terms] OR ("nucleic"[All Fields] AND "acids"[All Fields]) OR "nucleic acids"[All Fields] OR ("nucleic"[All Fields] AND "acid"[All Fields]) OR "nucleic acid"[All Fields] AND "diagnos*"[All Fields]) OR ((("nucleic acids"[MeSH Terms] OR ("nucleic"[All Fields] AND "acids"[All Fields]) OR "nucleic acids"[All Fields] OR ("nucleic"[All Fields] AND "acid"[All Fields]) OR "nucleic acid"[All Fields] AND "test*"[All Fields])
	15	("serolog*"[All Fields] AND "diagnos*"[All Fields]) OR ("serolog*"[All Fields] AND "test*"[All Fields])
	16	((("molecular"[All Fields] OR "moleculars"[All Fields]) AND "test*"[All Fields]) OR ((("molecular"[All Fields] OR "moleculars"[All Fields]) AND "diagnos*"[All Fields])
	17	"molecular diagnostic techniques"[MeSH Terms] OR ("molecular"[All Fields] AND "diagnostic"[All Fields] AND "techniques"[All Fields]) OR "molecular diagnostic techniques"[All Fields] OR ("molecular"[All Fields] AND "testing"[All Fields]) OR "molecular testing"[All Fields]
	18	("pathology, molecular"[MeSH Terms] OR ("pathology"[All Fields] AND "molecular"[All Fields]) OR "molecular pathology"[All Fields] OR ("molecular"[All Fields] AND "diagnostic"[All Fields]) OR "molecular diagnostic"[All Fields]) AND ("research design"[MeSH Terms] OR ("research"[All
		Resultados
		35497
		42706
		28448
		50139
		72982
		84143
		85725
		2947
		12697
		9696
		18183
		178981
		451334
		313211
		97201
		632112
		107243
		50226



		Fields] AND "design"[All Fields]) OR "research design"[All Fields] OR "test"[All Fields])	
	19	("serologic"[All Fields] OR "serological"[All Fields] OR "serologically"[All Fields]) AND ("diagnosable"[All Fields] OR "diagnosi"[All Fields] OR "diagnosis"[MeSH Terms] OR "diagnosis"[All Fields] OR "diagnose"[All Fields] OR "diagnosed"[All Fields] OR "diagnoses"[All Fields] OR "diagnosing"[All Fields] OR "diagnosis"[MeSH Subheading])	76036
	20	8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19	1746742
	21	"systematic review"[Publication Type] OR "systematic reviews as topic"[MeSH Terms] OR "systematic review"[All Fields] OR (("review"[Publication Type] OR "review literature as topic"[MeSH Terms] OR "review"[All Fields]) AND "classification"[MeSH Terms]) OR ("meta analysis"[Publication Type] OR "meta analysis as topic"[MeSH Terms] OR "meta analysis"[All Fields]) OR ("meta analysis as topic"[MeSH Terms] OR ("meta analysis"[All Fields] AND "topic"[All Fields]) OR "meta analysis as topic"[All Fields] OR "metaanalysis"[All Fields])	321017
	22	7 AND 20 AND 21	242

<b>Tipo de búsqueda</b>	Nueva	
<b>Base de datos</b>	COCHRANE/Cochrane reviews	
<b>Fecha de búsqueda</b>	17/12/2020	
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>	2019-	
<b>Otros límites</b>	Revisiones sistemáticas de la literatura	
<b>Estrategia de búsqueda (resultados)</b>	<b>#</b>	<b>Búsquedas</b>
	1	(SARS-CoV-2):ti,ab,kw
	2	(COVID-19):ti,ab,kw
	3	(covid19):ti,ab,kw
	4	(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2):ti,ab,kw
	5	(2019 ncov):ti,ab,kw
	6	(covid 19):ti,ab,kw
	7	(sars cov 2):ti,ab,kw
	8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
	9	MeSH descriptor: [Molecular Diagnostic Techniques] explode all trees
	10	MeSH descriptor: [Serologic Tests] explode all trees
	11	MeSH descriptor: [Polymerase Chain Reaction] explode all trees
	12	#9 OR #10 OR #11
	13	(serolog*):ti,ab,kw
	14	(molecular*):ti,ab,kw
	15	(nucleic acid*):ti,ab,kw
	16	#13 OR #14 OR #15
	17	(test*):ti,ab,kw
	18	(diagnos*):ti,ab,kw
	19	(technique*):ti,ab,kw
	20	(detect*):ti,ab,kw
	21	#17 OR #18 OR #19 OR #20
		<b>Resultados</b>
		162
		3393
		228
		508
		123
		3396
		262
		3513
		56
		1569
		2065
		3652
		4209
		17085
		895
		21898
		377741
		229262
		93374
		84238
		623864



	22	#16 AND #21	11758
	23	MeSH descriptor: [Diagnosis] explode all trees	332785
	24	#22 OR #23	341902
	25	#8 AND #24 in Cochrane Reviews	6

<b>Tipo de búsqueda</b>	Nueva		
<b>Base de datos</b>	Epistemonikos		
<b>Fecha de búsqueda</b>	17/12/2020		
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>	2019-		
<b>Otros límites</b>	Revisiones sistemáticas de la literatura		
<b>Estrategia de búsqueda (resultados)</b>	<b>#</b>	<b>Búsquedas</b>	<b>Resultados</b>
	1	(title:(SARS-CoV-2) OR abstract:(SARS-CoV-2)) OR (title:(COVID-19) OR abstract:(COVID-19)) OR (title:(covid19) OR abstract:(covid19)) OR (title:(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) OR abstract:(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2)) OR (title:(covid 19) OR abstract:(covid 19)) OR (title:(sars cov 2) OR abstract:(sars cov 2))	2669
	2	(title:(Serologic Tests) OR abstract:(Serologic Tests)) OR (title:(Molecular Diagnostic Techniques) OR abstract:(Molecular Diagnostic Techniques)) OR (title:(Nucleic Acid Testing) OR abstract:(Nucleic Acid Testing)) OR (title:(Point-of-Care Testing) OR abstract:(Point-of-Care Testing)) OR (title:(Self-Testing) OR abstract:(Self-Testing)) OR (title:(polymerase chain reaction) OR abstract:(polymerase chain reaction)) OR (title:(serological testing) OR abstract:(serological testing))	954
	3	1 AND 2	86

<b>Tipo de búsqueda</b>	Nueva		
<b>Base de datos</b>	Google scholar		
<b>Fecha de búsqueda</b>	18/12/2020		
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>	2019-		
<b>Otros límites</b>	Ninguno		
<b>Estrategia de búsqueda (resultados)</b>	Con todas las palabras: ("COVID19" OR "SARS Cov 2") AND ("diagnostics*" OR "detect*" OR "test*" OR "serology*" OR "molecular" OR "nucleic acid") AND ("systematic review" OR "meta analysis")		26
	Con todas las palabras: ("COVID 19" OR "SARS Cov 2") AND ("diagnóstico*" OR "detectiON" "prueba" OR "serológico*" OR "molecular" OR "acido nucleico") AND ("revisión sistemática" OR "meta análisis")		1



La salud  
es de todos

Minsalud



MINSALUD



[www.minsalud.gov.co](http://www.minsalud.gov.co)



Carrera 13 No. 32-76, piso 1  
Bogotá, D.C., Colombia



@MinSaludCol



Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud®



[www.iets.org.co](http://www.iets.org.co)



Carrera 49 a No. 91 - 91  
Bogotá, D.C., Colombia



(+571) 3770100



[contacto@iets.org.co](mailto:contacto@iets.org.co)



@ietscolombia



[ietscolombia](https://www.youtube.com/ietscolombia)